REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LARECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DE DR. YAHIA FARES DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES



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

Spécialité : Microbiologie Appliquée

Thème

Évaluation de cancer du col de l'utérus lié à Papillomavirus Humain au niveau de wilaya de Médéa

Présenté par :

SOUADI Yesmina **BOUDIAF Kaltoum** **BELAISSA Rekia**

Soutenu publiquement Le : **04 / 07/ 2020**

Devant le jury composé de :

• **Président** : Mr NABI Ibrahim MCB Université YAHIA Farés Médéa.

• **Examinateur** : Mr BENHAFRI Nadir MAA Université YAHIA Farés Médéa.

• **Examinateur** : Mm HOSSEINI Amina MCB Université YAHIA Farés Médéa.

• **Encadreur** : Mr MOKHTARI Mamar médecin spécialiste en épidémiologie EPHM.

• **Co-Encadreur :** Mr RAHAL Mohamed MCB Université YAHIA Farés Médéa.

Année universitaire : 2019/ 2020


رَبِّ أَوْزِعْنِى أَنْ أَشكُرَ نِعمَتَكَ
الَّتِى أَنْعَمْتَ عَلَىَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِى
بِرَحْمَتِكَ فِى عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ

REMERCEMENT

Tout d'abord, nous remercions **DIEU Allah**, de nous avoir donné la volonté et le courage et la patience afin d'arriver à la finalité de ce modeste travail.

Nous remercions tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail. Nous tenons à remercier tout particulièrement notre promoteur : **Mr MKHTARI Mamar**, qui nous a permis de réaliser ce travail. Nous ne saurons jamais oublier sa disponibilité, son assistance et ses conseils judicieux.

En second lieu, nous remercions vivement notre cher Co-promoteur chargé du suivi de ce travail **«RAHAL Mohamed»** pour son aide et son soutien, pour ses conseils précieux, ses orientations et sa disponibilité.

Nous remercions vivement l'ensemble des membres du Jury : **Mr NABI Ibrahim, Mr BENHAFRI Nadir et Mm HOSSEINI Amina**qui nous ont fait grand honneur d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

On tient aussi à remercier nos enseignants des années précédentes qui ont contribué à notre formation.

Enfin, nous remercions nos parents qui nous ont beaucoup soutenues pendant toute notre formation et qui continueront sans aucun doute à nous aider dans tous nos futurs projets.

MERCI A TOUT

Yassmina,Rekia&Kaltoum

DEDICACE

Au nom d'ALLAH, le Tout Miséricordieux, le très Miséricordieux.

Je rends grâce à ALLAH :

Le Tout puissant, le Clément, le Miséricordieux, l'Omniscient, l'Omnipotent, celui qui n'a jamais engendré et n'a pas été engendré non plus , celui qui par sa providence gouverne

les cieux et la terre

YaAllah;YaAwwal ; Ya Aziz

A son prophète(PSL) : L'envoyer du Maitre absolu à l'univers entier ; J'implore le très Miséricordieux pour qu'il répande salut et bénédiction sur vous, votre famille et tous ceux qui vous suivrons dans le droit chemin et que vous soyez notre intercesseur le jour de la rétribution. Je dédie ce travail :

***A mes deux parents** : Aucun mot de ce monde ne saurait exprimer l'immense amour et fierté que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous dois à vie pour les efforts et sacrifices consentis pour mon épanouissement et mon bien-être.*

***A toi maman** : La seule personne au monde à nous aimer plus que nous mêmene nous aimons ; tout le monde devrait prier Dieu pour avoir une maman telle que toi. Maman tu es la première à se lever et la dernière à se coucher, tu as toujours donné le meilleur de toi pour que tes enfants soient épanouis dans l'union, la solidarité et la fraternité.*

***A mes frères et sœurs** :Yamna,Morad,Fethia,Chérifa et Mohamed.*

***A mon fiancé Hamza :** Merci pour le soutien, puisse Allah nous unis et nous accordés une longue vie dans son adoration et nous unir dans son JANAT FIRDAUSS ; Alahoumaamin .*

***A Ma tante M et son mari**Abd El Kader et mes beaux fréres*

***A mes beaux frères** :AhmedetAbd El Kader*

***A Chaykh el coran** :MoustaphaHajri*

***A mes neveux et nièces :** Aya, Adem, Wafaa et Anes*

***A**Mes oncles, mes tantes Et leurs enfants*

A Deux familles YACOUB et BELAAISSA

Ames enseignants et mes amies Yessmina,kaltoum,Maroua,kawthar,Ikram .et la promo de master 2microbiologie Appliquée 2019/2020

REKIA

DEDICACE

Grace à Dieu tout clément et miséricordieux, Qui m'a tracé la route, et ma donnée le pouvoir et le courage de continuer jusqu'à la fin.

Je dédie ce mémoire :

A Mes très chers Parents :

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 voeux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

A L'homme de ma vie mon soutien moral et source de joie et bonheur, celui qui m'a aidé et encouragé toute au long de mon travail, à toi mon cher mari « Nabil »

A mes enfants Meryem, Youssef et Sarah Que dieu le garde et les protège,

A mes frères et mes sœurs :

A tous les membres de ma famille, petits et grands

A Mes copines Kaltoum et Rekia

A mes enseignants qui m'ont accompagnée tout au long de mon cursus d'études.

Tous mes amis (es) et mes collègues de la promotion De Microbiologie Appliquée 2019-2020

Tous ceux qui m'ont soutenu de près ou de loin.

Yessmina

DEDICACE

Je dédie ce modeste travail :

À celui qui m'a appris le sens de la vie, qui m'a ramenée à ce stade, mon cher père.

A celle qui m'a élevée, qui m'a accompagnée de ses prières et qui m'a éclairé mon chemin, ma chère mère.

A tous les membres de la famille, mes frères :

Mourad, Yahya, Nabil, et mes sœurs : Fatma, Zahra, Nabila et Meriem,son époux Omar, Mohamed, et Rabeh .

Aux anges de la famille :Menal ,Mounir ,Mostapha ,Dhaïa aldin ,Hamza ,Meriem,Adem ,Malek ,Abir,Amina,Maria ,Anissa,Soumia et sara.

A mes chères enseignantes :AouichaaHasanbai, Khalfa Djamila et Dahmani

A toutes celles qui m'ont accompagnée :Achoura, Ahlem,friha,Ablaa,Mounira, Aicha, Yasmina,rekia.

A tous ceux que je connais et que je n'ai pas cités, vous êtes dans mon cœur.

Kaltoum

Résumé :

Les infections par le papillomavirus humain (HPV) sont reconnues parmi lesinfections 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 peuvent conduire au développement du cancer du col de l'utérus. Les VPH-16 et 18, deux types, les plus répandus dans le monde,sont responsables de plus de 70 % de tous les cas de cancer du col de l'utérus, Après le HPV-16/18, les six types les plus courants sont les mêmes dans toutes les régions du monde, à savoir 31, 33, 35, 45, 52 et 58 ; ils représentent 20 % supplémentaires des cancers du col utérin dans le monde. Les prévalences les plus élevées sont rapportées d'Afrique sub-saharienne, Amérique latine et Caraïbes, Mélanésie, Asie centrale et du Sud-ouest et faible en Asie occidentale, l'Australie, Amérique du Nord et en Europe de l'ouest. L'OMS a adopter ces dernières années un programme nationale de dépistage de cancer utérin qui se base sur la réalisation du frottis cervico–vaginale, un test facile,rapide, accessible, peu couteux et le test d'HPV ; pour permettre la détection précoce de lésion précancéreuses du col utérin afin de diminuer les taux de prévalence et de mortalité lié à cette maladie.

L'objectif de cette revue est de connaitre la fréquence, la persistance et les risques de récidive des lésions à virus des papillomes humains (HPV) du col utérin.

Mots clés : HPV, cancer du col utérin, prévalence, dépistage, Frottis cervico-vaginale.

الملخص

من المعروف أن عدوى فيروس الورم الحليمي البشري (HPV) هي واحدة من أكثر أنواع العدوى المنتقلة عن طريق الاتصال الجنسي.

في حين أن معظم حالات الإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري غيرسارية وعابرة،يمكن أن تؤدي العدوى ا لتناسلية المستمرة مع بعض الأنماط الجينية الفيروسية إلى تطور سرطان عنق الرحم.

نوعا فيروس الورم الحليمي 16 و18 هما المسؤولان عن أكثر من % 70من اجمالي حالات الإصابة بسرطان عنق الرحم،بعد فيروسا الورم الحليمي16 و18، الأنواع الستة هي الأكثر انتشارا في جميع أنحاء العالم والمتمثلة في الفيروسات الحليمية 31 ,52,45,35,33و58 فهي تمثل% 20إضافية لسرطانات عنق الرحم في العالم. أكبر التوترات تتمركز في المناطق الشبه الصحراوية في إفريقيا،أمريكا اللاتينية وجزر الكراييب،ميلانيزيا،أسيا الوسطى والجنوب الغربي لآسيا، وهي ضئيلة في أسيا الغربية، استراليا،أمريكا الشمالية وغرب أمريكا .منظمة الصحة العالمية في السنوات الأخيرة تبنت برنامج عالمي للكشف عن سرطان عنق الرحم و الذي يعتمد على القيام بمسحة عنق الرحم وهو اختبار سهل سريع في المتناول وضئيل التكلفة كذا اختبارات فيروس الورم الحليمي والتي تسمح بالكشف المبكر عن الأورام المسببة للسرطان وذلك من اجل التخفيض من انتشار الوباء ونسبة الوفيات المرتبطة بهذا المرض.

الهدف من هاته الدراسة هو معرفة ارتداد استمرار وخطر عودة ظهور الأورام المسببة لسرطان عنق الرحم .

الكلمات المفتاحية: فيروس الورم الحليمي البشري،سرطان عنق الرحم،الانتشار،الفحص،مسحة عنق الرحم.

Abstract:

Human papillomavirus (HPV) infections are recognized as one of the most common sexually transmitted infections. While most HPV infections are unapparent and transient, persistent genital infection with certain viral genotypes can lead to the development of cervical cancer. HPV-16 and 18, the two most common types worldwide, account for more than 70% of all cervical cancer cases. After HPV-16/18, the six most common types are the same in all regions of the world: 31, 33, 35, 45, 52 and 58; they account for an additional 20% of cervical cancers worldwide. The highest prevalence's are reported from sub-Saharan Africa, Latin America and the Caribbean, Melanesia, Central and Southwest Asia and low in Western Asia, Australia, North America and Western Europe. In recent years, WHO has adopted a national cervical cancer screening program based on the cervical-vaginal smear, an easy, rapid, accessible, and inexpensive test and the HPV test, to enable early detection of precancerous cervical lesions in order to reduce the prevalence and mortality rates of this disease.

The objective of this review is to know the frequency, persistence and risks of recurrence of human papillomavirus (HPV) lesions of the cervix.

Key words: HPV, cervical cancer, prevalence, screening, cervico-vaginal smear.

TABLE DES MATIERES

1. Introduction **01**

- **Chapitre I:Papillomavirus humain**

I.1. Définition **03**
I.2. Structure génomique.....**03**
I.3. Classification **05**
I.3.1. Selon la séquence génomique.....**05**
I.3.2. Selon le tropisme **06**
I.3.3. Selon le potentiel oncogène **07**
I.4.Cycle viral de papillomavirus humain **07**
I.4.1. Infection primaire de l'épithélium.....**08**
I.4.2. Phase de maintenance **08**
I.4.3. Phase de prolifération **08**
I.4.4. Phase d'amplification **09**
I.4.5. Phase de l'assemblage **09**
I. 5. Intégration des papillomavirus et carcinogenèse.....**10**
I.6. Immunité et papillomavirus.....**10**
I .6.1. Immunité à médiation humorale **11**
I .6.2. Immunité à médiation cellulaire **11**
I .7. Modalité de transmissions des virus HPV.....**11**

- **Chapitre II: Cancer du col de l'utérus**

II.1. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus **13**
II.1.1. Définition du mot cancer **13**
II.1.2. Définition de cancer du col utérin.....**13**
II.1.3. Histoire naturelle de l'infection à l'HPV.....**13**
II.2. Facteurs influençant l'histoire naturelle du cancer du col utérin …….....**15**
II.2.1. Les facteurs viraux …….....**15**
II.2.2. Les facteurs environnementaux …….....**16**
II.2.3. Les facteurs liés à l'hôte …….....**16**
II.2.4. Symptômes possibles …….....**17**

II.3. Méthodes de détection des papillomavirus dans le cadre de dépistage du cancer du col utérin **18**
II.3.1. Méthodes directes..... **18**
III.3.1.1. La cytologie **18**
III.3.1.2. L'histologie..... **24**
III.3.1.3. La Sérologie..... **26**
II.3.2. Méthodes indirectes **26**
II.3.2.1.Détection qualitative du génome HPV **26**
II.3.2.2. Détection quantitative du génome HPV **31**
II.4.Prévention primaire : la vaccination contre HPV **33**
II.5.1.Le traitement **34**
II.5.1.Traitement des lésions précancéreuses **34**
II.5.2.Traitement du cancer du col de l'utérus **35**
II.6.La lutte contre le cancer du col de l'utérus **35**
II.6.1.La planification et programme de lutte contre le cancer du col utérin **35**
II.6.2. Mise en œuvre du programme de lutte contre le cancer du col de l'utérus..... **36**

- **Chapitre III: Épidémiologie du cancer du col de l'utérus dans le monde**

III.1.L'Europe **38**
III.1.1.La France..... **39**
III.1.2.La suisse..... **41**
III.1.3.Bulgarie..... **42**
III.1.4.Suède..... **43**
III.2. Amérique **44**
III.2.1.États-Unis..... **44**
III.2.2.Canada..... **45**
III.2.3.Bolivie..... **46**
III.2.4.Guyane..... **47**
III.3. L' Asie **47**
III.3.1.L'Inde..... **48**
III.3.2.La République de Corée..... **48**
III.3.3. La Fédération de Russie..... **49**
III.3.3. Le Viêt Nam..... **50**
III.4.l'Océanie **51**

III.5. Afrique **52**
III.5.1. Algerie…….....**52**
III.5.2. Maroc……..…….….....**54**
III.5.3. Tunisie…….…….....**55**
III.5.4.Afrique du sud ……...**56**
III.5.5.Mali …… ……...…….**57**

- **Conclusion**

LISTE DES ILLUSTATIONS

- **LISTE DES FIGURES**

Chapitre I:

Figure 01 : structure de différents papillomavirus humains au MET……..……...**03**
Figure 02 : Organisation du génome d'un papillomavirus humain……...……**04**
Figure 03 : Arbre phylogénétique des papillomavirus.....**05**
Figure 04 : Cycle viral d'HPV……..…….....**08**
Figure 05 : Le cycle de réplication des HPV…….……**09**
Figure 06 : Intégration de génome de papillomavirus humain…….....**10**

Chapitre II:

Figure 07 : Développement histologique du cancer du col……..**15**
Figure 08 : (1)(2)(3) Les étapes de prélèvement cervico-vaginale……..**20**
Figure 09: Schéma explique la méthode de prélèvement cervico-vaginale ainsi l'étalement....**20**
Figure 10 : A : cellules malpighiennes normales **B :** cellules glandulaires normales **C :** cellules malpighiennes comportant une zone périnucléaire optiquement vide bordée par une densification cytoplasmique et une augmentation modérée de la taille du noyau : koïlocytes typiques……...**23**
Figure 11 : Zone Blanche Acidophyle (ZBA) avec zone hémorragiques et nécrotiques…..…..**25**
Figure 12 : Réaction au lugol…….....**25**
Figure 13 : Principe de la PCR…….....**27**
Figure 14 : Hybridation en phase liquide …….....**28**
Figure 15 : Génotype par sondes immobilisées sur bandelettes…….....**30**
Figure 16 : Génotype des amplicons HPV par la technologie « Microarray »……**31**

Chapitre III:

Figure 17: La position de cancer du col utérin dans le monde……...……**37**
Figure 18: Diagramme à barres des taux d'incidence et de mortalité par région, normalisés selon l'âge, pour les cancers du col de l'utérus en 2018……..……..**37**
Figure 19 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus au niveau mondial.**38**
Figure 20: Taux de mortalité et nombre de nouveaux cas de cancer du col utérin (1990-2018) en France……..…….....**39**

Figure 21: Rapports standardisés d'incidence (SIR) du cancer du col de l'utérus lissés par département de France métropolitaine (2007-2016), et d'incidence observée en Guadeloupe (2008-2014), Martinique (2007-2014) et Guyane entre 2010et 2014…….….**40**
Figure 22: Comparaison des taux d'incidence et de mortalité par âge du cancer du col de l'utérus en Suisse……..…..…….**41**
Figure 23: Comparaison des taux d'incidence et de mortalité par âge du cancer du col de l'utérus en Bulgarie (estimations pour 2018)……...**42**
Figure 24: Comparaison des taux d'incidence et de mortalité par âge du cancer du col de l'utérus en Suède (estimations pour 2018)……...**43**
Figure 25: Taux d'incidence de cancer du col utérin aux États-Unis en 2014……**44**
Figure 26: Taux d'incidence de cancer du col utérin entre 1984et 2019au canada en comparant avec autres cancers……**45**
Figure 27: Comparaison des taux d'incidence et de mortalité par âge du cancer du col de l'utérus en Bolivie (estimationspour 2018)……..**46**
Figure 28: Comparaison des taux d'incidence et de mortalité par âge du cancer du col de l'utérus au Guyana (estimations pour 2018)……....**47**
Figure 29: Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus ajusté à l'âge (taux pour 100 000) dans les différents registres du cancer basés sur la population en Inde…….....**48**
Figure 30: Taux d'incidence et de mortalité par âge du cancer du col de l'utérus en République de Corée, en 2015……...**49**
Figure 31: Comparaison des taux de mortalité par cancer du col utérin normalisés selon l'âge dans la Fédération de Russie et dans les pays de la région…….....**50**
Figure 32: Comparaison de la mortalité du cancer du col utérin aux autres cancers chez les femmes de tous âges dans le Viêt Nam……..……**50**
Figure 33: Taux d'incidence standardisés par âge du cancer du col de l'utérus dans les régions d'Océanie (estimations pour 2018)…….**51**
Figure 34: Taux de mortalité par âge (TSA) du cancer du col de l'utérus dans les régions océaniennes…….**52**
Figure 35: Comparaison de l'incidence et de mortalité du cancer du col utérin aux autres cancers chez les femmes de tous âges en Algérie 2018……..**53**
Figure 36: Données d'incidence du cancer du col utérin dans la région MENA (Meadlle East and North Arica)……..**53**
Figure 37: Prévalence brute du HPV par âge (%) et intervalle de confiance à 95% chez les femmes dont la cytologie cervicale est normale en Algérie……**54**

Figure 38: Comparaison de l'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus par rapport aux autres cancers chez les femmes de tous âges au Maroc en 2018(Bruni et *al.*, 2019)……...**55**
Figure 39: Comparison of age-specific cervical cancer incidence and mortality rates in Tunisia……**56**
Figure 40 : Comparaison des taux d'incidence et de mortalité par âge du cancer du col de l'utérus en Afrique du Sud(estimations pour 2018)…….**57**
Figure 41: Comparaison de l'incidence du cancer du col de l'utérus avec d'autres cancers chez les femmes de tous âges au Mali (estimations pour 2018)……..**57**
Figure 42 : Comparaison de Taux de mortalité du cancer du col de l'utérus avec d'autres cancers chez les femmes de tous âges au Mali (estimations pour 2018)…….**58**

- **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 01: Propriétés biologiques des protéines des papillomavirus……..……**04**

Tableau 02: distribution des types d'HPV selon leur tropisme …….……....**06**

Tableau 03: Manifeste l'aspect de col utérin par la technique de la colposcopie……..……...**24**

Tableau 04: Données épidémiologique pour les quartes régions Océaniques…….…....**51**

Liste des abréviations

%	Pourcentage
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ARN	Acide rubonucléique.
ATP	Adénosine triphosphate
°C	Degré Celsius
CCU	Cancer du col de l'utérus
Ccrs	Cervical cancer rates by state
CIN	Néoplasie intraépithéliale
CIN1	néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 : dysplasie légère touchant le tiers inferieur ou moins de l'épaisseur épithéliale
CIN2	néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2 : dysplasie modérée touchant un tiers a deux tiers de l'épaisseur épithéliale
CIN3	néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 3 : dysplasie sévère ou carcinome in situ, touchant entre les deux tiers et la totalité de l'épaisseur épithéliale
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
E	Early (Gène précoce).
FCV	Frottis cervico vaginal
HPV-BR	Papillomavirus humain à Bas risque
HPV-HR	Papillomavirus humain à Haut risque
HPV	Human papillomavirus
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
IARC	International Agency for reseach on cancer
ICTV	International Committee of Taxonomy of viruses
INCa	Institut national du cancer
IST	Les infections sexuellement transmissibles
M.A.A.S	Ministère des Affaires Sociales et de la Santé
M.S.P.R.H	Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière
KSCC	Key statistics for cervical cancer
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	Polymerase Chain Reaction
PV	Papillomavirus
P53	Protéine 53.
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

-Introduction -

À l'échelle mondiale, 569 847 nouveaux cas de cancer du col utérin et 311 665 décès dus au cancer du col utérin sont survenus en 2018, classant le cancer du col de l'utérus parmi les 10 principaux cancers en termes d'incidence et de mortalité au monde **(Ferlay et *al.*, 2018**.

En Algérie le cancer du col de l'utérus se développe si fort qu'il arrive en deuxième position après celui du sein. En matière de prévalence 3 000 nouveaux cas sont enregistrés chaque année et quatre femmes décèdent chaque jour. L'Algérie figure parmi les pays à prévalence moyenne du cancer du col de l'utérus **(M.S.P.R.H., 2018).**

Le HumanPapilloma Virus (HPV) est l'infection virale sexuellement transmissible la plus fréquente **(Duport et *al.*, 2014).** Parmi les 45 types d'HPV différents, 18 sont à haut risque oncogène pour le col de l'utérus **(HCSP, 2014)**. Les HPV16 et18 représentent 70% des cancers du col de l'utérus **(Duport, 2008 ; Duport et *al.*, 2014).**

La contamination est très fréquente et a lieu pendant les premières années de la vie sexuelle. La plupart du temps, l'infection virale par le HPV est asymptomatique et s'élimine spontanément du corps de la femme **(Duport, 2008).**

Parfois, l'infection persiste et entraîne des lésions précancéreuses au niveau du col de l'utérus avec une évolution vers un cancer en cinq à vingt ans. Il existe une probabilité de régression de toute lésion précancéreuse (de 32 à 57% selon la lésion) par clairance du virus vers un épithélium normal **(Duport, 2008).** Le principal facteur de risque de développer un cancer du col de l'utérus est l'infection persistante par un HPV à haut risque oncogène associé à des cofacteurs (liés à l'hôte, au HPV et exogènes) qui favorisent la persistance de l'infection **(Duport, 2008 ; HAS, 2013).**

Il y'a trois modalités de transmission des papillomavirus pour tous les types d'HPV soit par un contact direct par voie sexuelle soit par des contaminations indirectes par l'intermédiaire d'objets contaminés ou par une contamination de la mère à l'enfant lors de l'accouchement par un passage placentaire. Mais la transmission des virus HPV-16 et 18 se fait tout dépond de plusieurs facteurs de risque telles que **:** un grand nombre de partenaire sexuels, une activité sexuelle précoce, un nouveau partenaire sexuel, un partenaire sexuel ayant eu de nombreux partenaire, le type de rapport sexuel **(Beaudin et *al.*, 2015).**

Le cancer du col, peut être guéri à 100% s'il est diagnostiqué à un stade précoce. L'examen du frottis doit être fait systématiquement lorsqu'une femme de plus de 20 ans se présente en consultation médicale **(Bouhadef et *al.*, 2016).**

Introduction

L'objectif des moyens diagnostiques est de détecter précocement les lésions qui peuvent progresser en maladie maligne. **(Abreu et *al.*, 2012)**.

Il existe deux modalités de prévention : par la prévention primaire par la vaccination **(Drolet et *al.*, 2013).** La prévention secondaire, faisant appel au dépistage des lésions précancéreuses. **(OMS, 2007).** Cette technique basée sur la coloration de papanicolaou et (examen cytologique) des frottis cervico-vaginales **(Blanc, 2005).**

L'objectif du traitement est de détruire ou de supprimer les zones du col de l'utérus où a été identifiée la présence d'une lésion précancéreuse **(Arbyn et *al.*, 2017).**

Dans le souci d'une meilleure connaissance de l'infection à papillomavirus humain que nous avons effectué ce travail, dont les objectifs sont résumés dans les thèmes principaux suivants :

- ✓ Généralité sur le papillomavirus humain et la relation avec le cancer de col utérin.
- ✓ Manifeste comment le déroulement de leur cycle virale, la progression vers un cancer invasif, et comment se transmis.
- ✓ Le dépistage et le diagnostic de cancer de col utérin avec une vue sur chaque moyen de détection.
- ✓ les moyens de prévention de cette infection.
- ✓ Les moyens thérapeutiques et leurs avantages et inconvénients.
- ✓ Comment on lutte contre le cancer du col utérin.

  Programme adopté pour la lutte contre le cancer du col utérin lié à papillomavirus humain.
- ✓ L'aspect épidémiologique de l'infection à papillomavirus humain.

Chapitre I:

«Papillomavirus humain»

I.1. Définition

Les papillomavirus humain (du latin papilla, diminutif de papula signifiant bouton, et du suffixe grec ome, désignant le caractère tumoral)**(Beaudin et *al., 2015*).** Les papillomavirus sont des virus à ADN qui infectent les épithéliums malpighiens de nombreuses espèces animales. Les papillomavirus retrouvés chez l'homme portent le nom de papillomavirus humains ou human papillomavirus (HPV)**(Segondy, 2008 ; Alain et *al.*, 2010).**

Les HPV sont des virus dits ubiquitaires, car ils sont trouvés partout dans le monde et le risque d'infection est universel **(Alainet *al.*, 2010).**

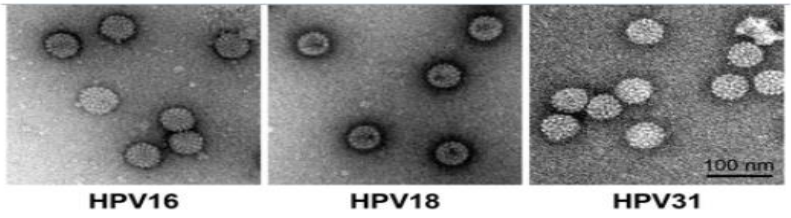


Figure (01) : Structure de différents papillomavirus humains au MET **(Beaudin et *al. 2015*).**

Les virus HPV 16, 18, 31sont des virus oncogènes prouvés**(Figure1).** Le type 16 est la cause d'environ 50 % des cancers du col utérin dans le monde et les types 16 et 18 représentent ensemble environ 70 % des cancers du col utérin.

I.2. Structure génomique

Les particules virales du HVP (virions) présentent une morphologie icosaédrique **(Tommasino, 2014),** avec 50-55 nm de diamètre **(Alradi et *al.*, 2018)** et un poids moléculaire de 5× 10^6 Da **(Deligeoroglou, 2013)**. Le HPV est sur le plan de l'évolution conservé, présentant un taux de divergence de 1% par 40 000 à 80 000 ans. Le HPV a un ADN double brin circulaire, d'environ 8000 Pb, qui sont associé à des protéines d'histones **(Alradi et *al.*, 2018)**.Le génome viral est divisé en trois régions **(Figure 02):**

- ✓ la région précoce (E), contenant les gènes E1, E2, E4, E5, E6 et E7, qui sont associés avec la réplication virale.
- ✓ région tardive (L), qui code la principale (L1) et des protéines de capside mineures (L2).
- ✓ une région non codante (NCR), également appelée région de contrôle longue (LCR), qui est située entre la L1 et les cadres de lecture ouverts (ORF) E6 **(Tommasino, 2014)**. Bien qu'il ne soit pas codé, le LCR contient la plupart des éléments de régulation impliqués dans

l'ADN viral la réplication et la transcription, y compris l'origine de la réplication (ori) **(Tommasino, 2014).**

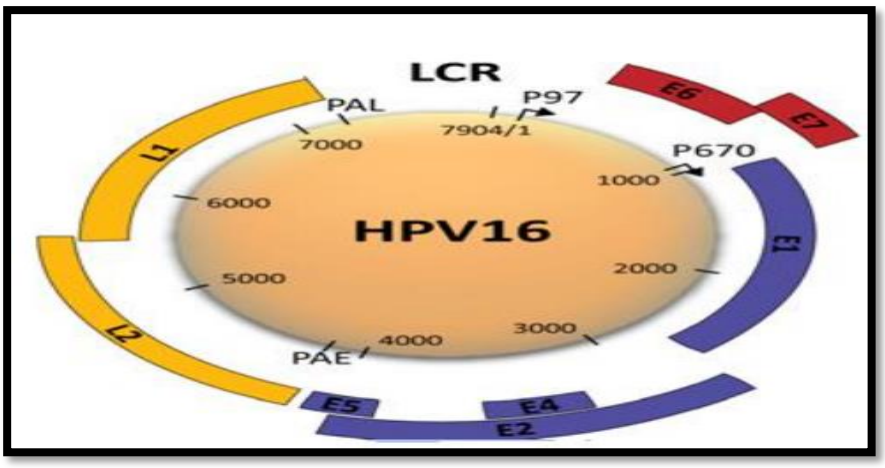


Figure (02) : Organisation du génome d'un papillomavirus humain (génotype 16).**(Melón et *al.*, 2013)**

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

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

proteine	**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 : ▪ Inducation d'apoptose, d'instabilités génomiques
E3	Pas de fonction connue
E4	Maturation des virions, facilité l'encapsidation du génome
E5	Stimulation de la prolifération cellulaire
E6	Protéine oncogène : favorise la dégradation de p53 par la protéasome
E7	Protéine oncogène : favorise la dégradation de la protéine de susceptibilité Rétinoblastome p105Rb
E8	Pas de fonction connue
L1	Protéine majeure de capside
L2	Protéine mineure de capside

I.3. Classification

Les Papillomavirus appartiennent à la famille des Papillomaviridae, l'une des plus anciennes familles de virus connue **(Van Doorslaer, 2013)**, leur classification repose est basée sur l'homologie de séquence du cadre de lecture ouvert (ORF) L1, et se répartissent dans les genres alpha-papillomavirus, beta-papillomavirus, gamma-papillomavirus, mu-papillomavirus, et nu-papillomavirus **(Bernard et *al*., 2010)**. Il existe plusieurs manières de classifier les virus :

I.3.1. Selon la séquence génomique

La classification est basée sur la comparaison de la séquence nucléotidique du gène L1, le plus conservé. Pour qu'un nouveau type d'HPV soit reconnu, il faut que le génome complet soit séquencé et que sa séquence L1 présente une divergence de plus de10% avec la séquence L1 du type connu le plus proche génétiquement.

Les différents types des papillomavirus sont regroupés en espèces avec une homologie supérieure à 70% et les espèces (numérotées à l'aide d'un chiffre arabe) sont regroupées dans le même genre (désigné par une lettre grec que alpha à pi) si l'homologie de la séquence L1est supérieure à 60% **(Figure 03) (Bernard et *al*., 2010)**.

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

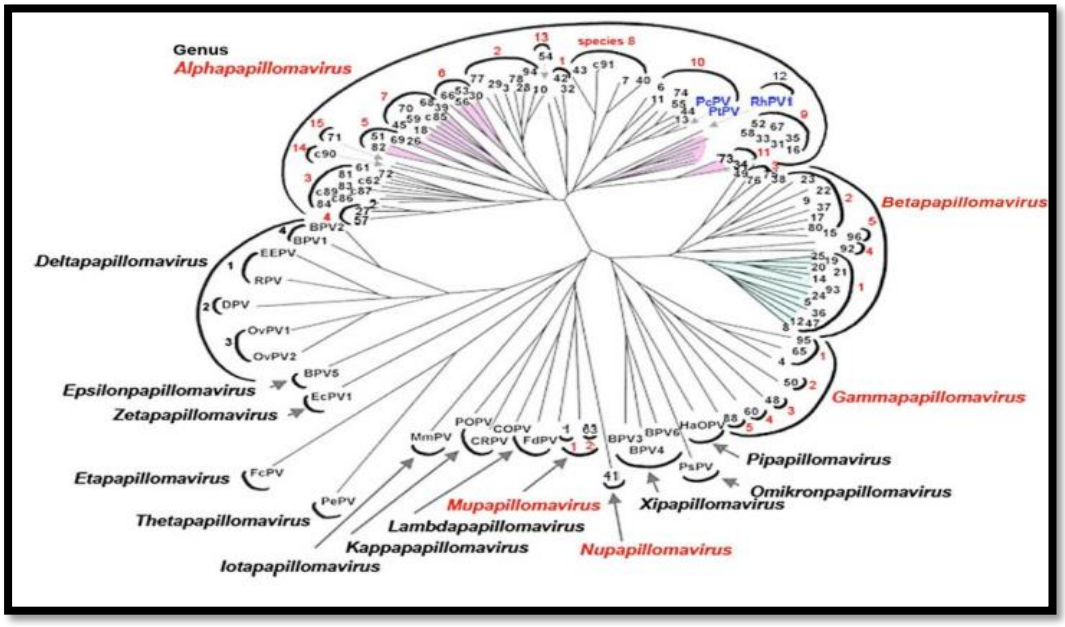


Figure (03) : Arbre phylogénétique des papillomavirus **(De Villiers, 2013).**

De Villiers et *al.*, (2004) ont décrit la topologie du l'arbre phylogénétique des papillomavirus**,** les seuils quantitatifs dans les comparaisons de séquences nucléotidiques et les caractéristiques biologiques distinctives (espèces hôtes, tissus cibles, pathogénicité et organisation du génome) qui déterminent la classification des PV au niveau des genres. Une nomenclature de ces genres basée sur l'alphabet grec a été introduit et s'est rapidement imposé et largement utilisé par ICTV et la communauté des chercheurs en PV **(Bernard et *al.*,2010).**

I.3.2. Selon le tropisme

On distingue habituellement les types d'HPV à tropisme cutané et ceux à tropisme muqueux. Cette distinction n'est pas toujours absolue, certains types d'HPV n'ayant pas un tropisme strict pour la peau ou les muqueuses. Les HPV à tropisme muqueux appartiennent au genre alpha-papillomavirus, alors que les HPV à tropisme cutané appartiennent essentiellement au genre beta-papillomavirus et gamma-virus ainsi qu'aux genres mu-papillomavirus et nu-papillomavirus **(Bernard et *al.*, 2010)**.
Les déférents types d'HPV selon leur tropisme sont représentés dans le tableau (02).

Tableau (02) : distribution des types d'HPV selon leur tropisme **(De Villiers, 2004 ; Segondy, 2008).**

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

Les virus HPV sont à tropisme exclusivement épit héliotrope, c'est-à-dire spécifiques des épithéliums de l'organisme. Les HPV16 et 18 sont les types les plus fréquents dans le cancer du col utérin, représentant environ 50 et 20% des cas analysés dans le cadre d'études mondiales. Par contre, dans tous les pays où des données fiables sont disponibles, il a été établi que très près de 100% de ces tumeurs étaient liées au HPV.Des enquêtes mondiales ont rapporté, outre les HPV16 et 18, la présence des génomes des types HPV 45, 31, 33, 52, 58 et 35 (en fréquence décroissante) et rarement aussi de HPV26, 53, 68, 73 ou 82. L'HPV45 est également considéré comme un type particulièrement agressif, car il est retrouvé à une

fréquence relativement élevée dans le cancer du col utérin (5% des cellules malpighiennes et 10% des adénocarcinomes) **(Diallo, 2019).** Bien qu'une quarantaine de types d'HPV cutanés aient été identifiés par séquençage complet, le nombre de séquences subgénomiques ayant moins de 90 % d'homologies avec des types connus indique qu'il y a plus de 130 types putatifs et donc au total environ 170 types d'HPV cutanés (**Segondy, 2008).**

I.3.3. Selon le potentiel oncogène

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

A. HPV à haut risque muqueux

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

B. HPV à bas risque muqueux

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

Parmi les HR-HPV il faut signaler le pouvoir oncogène majeur de HPV16 qui est retrouvé dans la majorité des cancers, ainsi que celui de HPV18 qui est également fréquemment retrouvé **(Segondy, 2013).**

I.4.Cycle viral de papillomavirus humain

Le cycle viral des HPV va être lié au programme de différenciation des cellules infectées, ce qui implique une coordination entre l'expression des différents produits des gènes viraux et la progression des cellules infectées vers la surface de l'épithélium **(Chiah, 2014).**On distingue cinq étapes successives pour l'ensemble des événements du cycle viral **(Figure 04).**

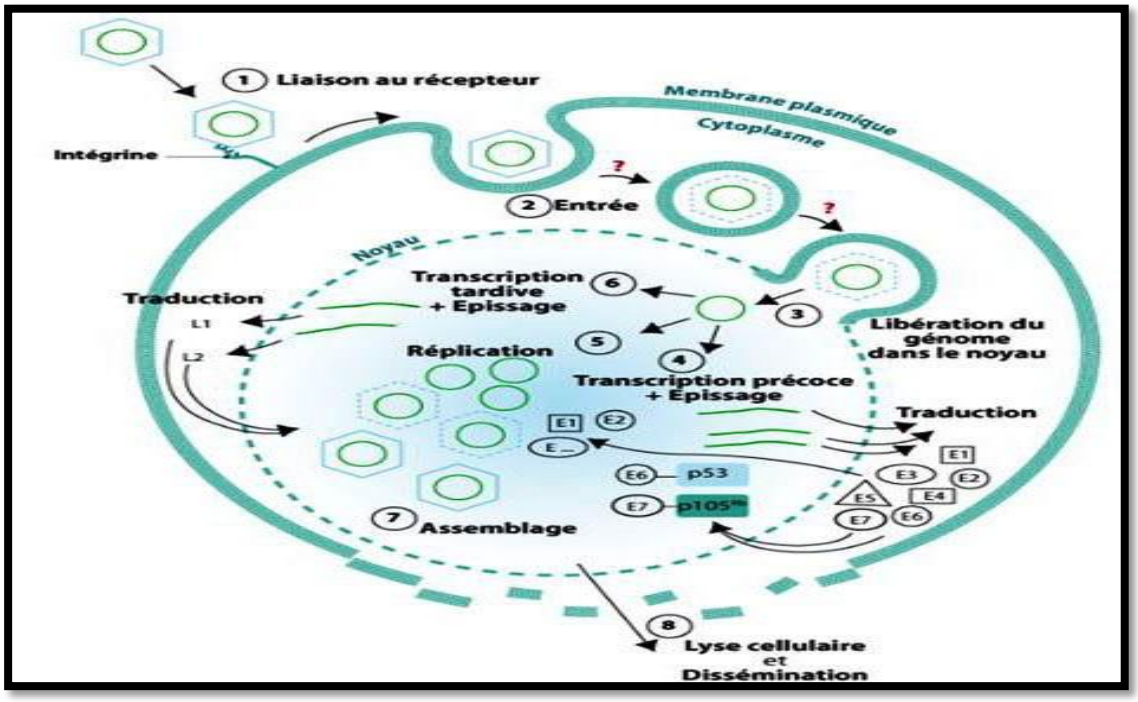


Figure (04) : Cycle viral d'HPV **(Rouquille, 2009).**

I.4.1. Infection primaire de l'épithélium (récepteurs cellulaires, attachement et endocytose)

Les HPV pénètrent les épithéliums cutanées ou muqueux à la faveur de microlésions et infectant les cellules basale, siège de renouvellement permanent de l'épithélium. Le cycle de multiplication dépend de l'état de différenciation de la cellule **(Denis et *al.*, 2008).** Les récepteurs utilisées seraient spécifiques des types d'HPV. Des héparines sulfates vont favoriseraient la fixation des virus sur la membrane cellulaire et une intégrine serait nécessaire pour à l'entrée des papillomavirus **(Monsonego, 2007).**Le virus est alors internalisé par endocytose puis décapsidé et l'ADN viral est transloqué au niveau du noyau de la cellule via la protéine mineur de capside L2 **(Doobar, 2006).**

I.4.2. Phase de maintenance

Elle correspond au maintien d'un nombre constant de génomes d'HPV au fur et à mesure des divisions cellulaires. Elle est observée dans les couches basales et supra- basales de l'épithélium **(Monsonego, 2006).** E1 et E2 sont exprimées afin de maintenir l'ADN viral sous forme d'un épisome et pour faciliter la ségrégation correcte des génomes lors de la division **(Doobar, 2005)**

I.4.3. Phase de prolifération

Les cellules infectées par un HPV subissent une période d'hyper-prolifération lors de leur migration vers les couches supra-basales de l'épithélium et le processus de différenciation est retardé (**Monsonego, 2006)**. Les oncogènes E6 et E7 seraient responsables de cette croissance.

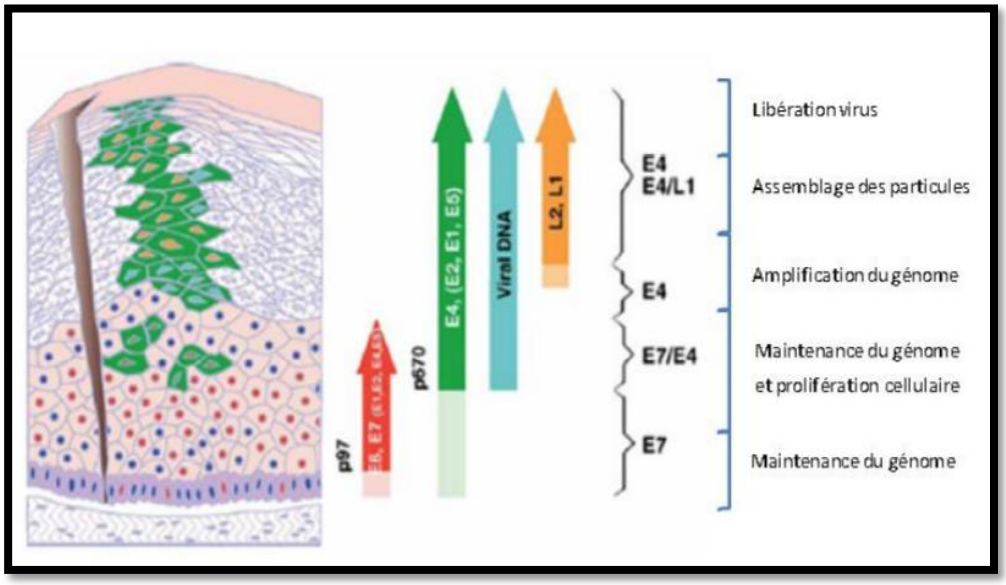
Ainsi, à la cour de l'infection, l'activité de ces gènes permet à quelques cellules de la couche basale de se diviser afin de former une couche de cellule entretenant le virus sous forme épisomique**(Doobar, 2005).**

I.4.4. Phase d'amplification

Activation des promoteurs dépendants de la différenciation conduit à une expression accrue des protéines virales nécessaire à la réplication, c'est-à-dire de E1 et E5 **(Chiah, 2014).**Les protéines E1et E2 s'attachent coopérativement sous forme de dimères pour assurer le démarrage de la réplication. E1 est une hélicase /ATPase DNA-dépendant qui se lié la sous unité catalytique de l'ADN polymérase (primasepol-alpha). E2 est un facteur de reconnaissance de la séquence origine de la réplication et des séquences promoteurs des gènes précoces et tardifs **(Bégué, 2009).**

I.4.5. Phase de l'assemblage

La dernière phase du cycle viral va consister en l'assemblage des particules viraux et à leur libération à la surface de l'épithélium **(Figure 05).** Les deux protéines de structure L1et L2 sont exprimées uniquement dans les cellules exprimant E4 **(Modis et *al.*, 2002**). Les virions matures et infectieux sont alors libérés à la cour du processus de desquamation et les risques de transmission à un partenaire sont possibles **(Monsonego, 2006).**



Figure(5) : Le cycle de réplication des HPV **(Doobar, 2006).**

I. 5. Intégration des papillomavirus et carcinogenèse

L'intégration est un événement « terminal» dans le cycle de vie du virus car aucune réplication /multiplication virale ne sera possible par la suite. L'infection est alors abortive transformante**(Bégué, 2009).** C'est un événement propre aux HPV à haut risque.

L'intégration nécessite tout d'abord la linéarisation du génome viral qui s'opère le plus souvent au niveau des phases ouvertes de lecture E1et E2 **(Denis et *al.*, 2008)**. Il s'ensuit des anomalies d'expression de la protéine E2 (absence d'expression, protéine tronquée, protéine inactive) qui n'inhibe plus des oncoproteines virales E6 et E7 **(Figure 06) (Monsonego, 2007).**

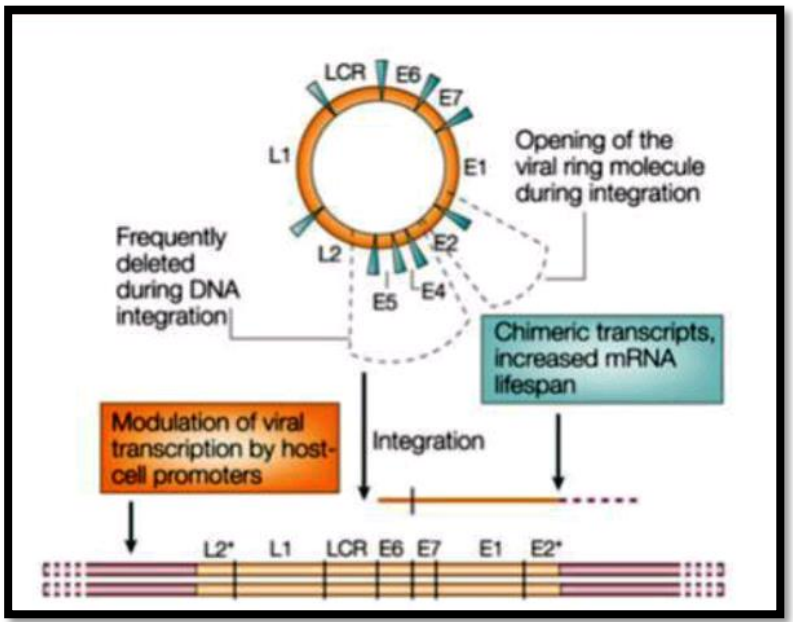


Figure (6) : Intégration de génome de papillomavirus humain **(Zur Hausen, 2002).**

Le pouvoir oncogène des HPV repose essentiellement sur deux oncoprotéines virales possédant des propriétés transformantes, E6 et E7, capables d'interagir avec les produits des gènes suppresseurs de tumeur p53 et pRb. L'abondance de ces protéines transformatrices provoquée par cet évènement favorise la prolifération tumorale et le développement des tumeurs cancéreuses. E6 se lie à p53 empêchant ainsi p53 de bloquer le cycle cellulaire en phase G1 et d'induire l'apoptose cellulaire en réponse à l'infection. La protéine E7, en interagissant avec la protéine suppresseur de tumeur pRB favorise la transcription de nombreux gènes cellulaires impliqués dans la réplication de l'AD N et la progression de la cellule vers la phase S **(Monsonego, 2007).**

I.6. Immunité et papillomavirus

Il existe des barrières génétiques de l'hôte contre l'infection par les HPV **(Alain et *al.*, 2010)**. On distingue :

I .6.1. Immunité à médiation humorale

La réponse humorale, traduite par la présence d'anticorps neutralisants de classe IgG et IgA, prévient l'infection de nouveaux sites et les réinfections. La réponse humorale naturelle, dirigée contre plusieurs protéines virales (E2, E6, E7, L1, L2), est peu intense, avec des taux d'anticorps circulants beaucoup plus faibles que ceux obtenus par la vaccination. Les anticorps neutralisants,essentiellement dirigés contre les épitopesconformationnels portés par les protéines de capside L1 et L2 et bloquent les sites de fixation du virus **[(Greslin et *al.*,1998) ; (Carter et *al.*, 2000) ; (Alain et *al.*, 2010)].**

I .6..2Immunité à médiation cellulaire

La composante cellulaire de l'immunité cervicale joue un rôle dans le contrôle et l'élimination des lésions précancéreuses.La stimulation du système immunitaire lymphocytaire T, initialement naïf vis-à-vis des HPV, passe obligatoirement par une présentation de l'antigène viral aux lymphocytes T, par des cellules présentatrices de l'antigène (CPA). À la fois : Aux lymphocytes T CD4 auxiliaires qui jouent un rôle important dans la clairance du virus qui sont initialement dirigés contre les protéines précoces E2 et E6. Aux lymphocytes T CD8 dites cytotoxiques (CTL), qui sont dirigés contre les protéines E6 et E7 **(Leggatt et *al.*, 2002).**

I .7. Modalité de transmissions des virus HPV

On distingue trois modalités de transmission des papillomavirus (tous génotypes confondus) :

✓ **Une transmission par contact direct** : pour les HPV à localisation génitale ce contact peut avoir lieu par voie sexuelle. Sont également concernés les rapports oraux et anaux **(Beaudin, 2015).**

✓ **Des contaminations indirectes par l'intermédiaire d'objets contaminés** : qui s'expliquent par la grande résistance de la capside de ces virus nus dans le milieu extérieur à la dessiccation, linge contaminé, bain avec un individu contaminé, sol contaminé des piscines… sont autant de facteurs de transmission des papillomavirus **(Beaudin, 2015).**

Les HPV génitaux peuvent être retrouvés dans les poils pubiens et les sécrétions génitales. L'infection est alors possible en l'absence de toute pénétration **(Beaudin, 2015).**

✓ **Une contamination (mère / enfant)** : est également possible lors de l'accouchement par voie naturelle. La contamination de la mère à l'enfant in utéro par passage transplacentaire

du virus a également été décrite. Ce fait est étayé par la présence d'ADN viral dans le liquide amniotique en l'absence de rupture des membranes chez des femmes ayant une infection cervicale à HPV **(Beaudin, 2015).**

Les virus HPV ne sont pas transmis par voie sanguine **(Beaudin, 2015).**

- ✓ **Mode de transmission des virus HPV-16 et 18**

Les principaux facteurs favorisant le risque d'infection liés au comportement des individus sont : un grand nombre de partenaire sexuels, une activité sexuelle précoce, un nouveau partenaire sexuel, un partenaire sexuel ayant eu de nombreux partenaire, le type de rapport sexuel **(Beaudin, 2015).**

Chapitre II:

«Cancer du col de l'utérus»

I.1. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus

II.1.1. Définition du cancer

« Cancer » est un terme utilisé pour désigner la prolifération maligne, autonome et anarchique de cellules et de tissus. Une telle prolifération entraîne la formation de tumeurs qui peuvent envahir les tissus autour de ce cancer ou former à distance dans d'autres parties du corpsde nouvelles tumeurs similaires à la tumeur originelle appelées métastases. Lorsque le cancer grossit, il détruit les tissus normaux et rivalise pour l'utilisation de l'oxygène et des nutriments **(OMS, 2017).**

II.1.2. Définition de cancer du col utérin

Cancer du col de l'utérus : C'est le cancer associé à HPV le plus fréquent et quasiment tous les cancers du col sont associés à une infection par un HPV-HR. Il convient de préciser que les HPV ne sont pas en cause dans les cancers du corps de l'utérus (endomètre). Les cancers du col de l'utérus sont dans la grande majorité des cas (90 %) des carcinomes épidermoïdes et dans environ 10 % des cas des adénocarcinomes. HPV16 est de loin le type d'HPV-HR le plus fréquemment retrouvé dans les cancers du col puisqu'il est retrouvé dans plus de 50 % des cas. L'HPV 18 vient en seconde position avec plus de 15 % des cas. Les autres HPV-HR sont retrouvés à des fréquences beaucoup plus faibles. Dans le monde, le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer féminin **(Saadi et *al.*, 2015)**.

II.1.3. Histoire naturelle de l'infection à l'HPV

Sur une quinzaine d'années, le cancer du col utérin se développe très lentement dont les lésions précancéreuses de cette pathologie débutent généralement à la jonction entre les muqueuse malpighiennes et glandulaires du col de l'utérus **(Duport, 2008).** C'est un site privilégié d'infection par les HPV. L'HPV infecte les cellules basales de l'épithélium malpighien par le biais de micro-abrasions dans l'épiderme **(Doorbar, 2013)**.Le cycle de vie du HPV est étroitement lié à la différenciation de l'épithélium stratifié **(Pyeon et *al.*,2007)**.

Les cellules cervicales ainsi infectées prennent un aspect particulier : le noyau s'entoure d'un halo clair aux contours irréguliers, correspondant à une zone de nécrose du cytoplasme. On leur donne alors le nom de koïlocytes. Cet effet cytopathique est spécifique de l'infection à HPV **(Baba et Câtoi, 2007).**

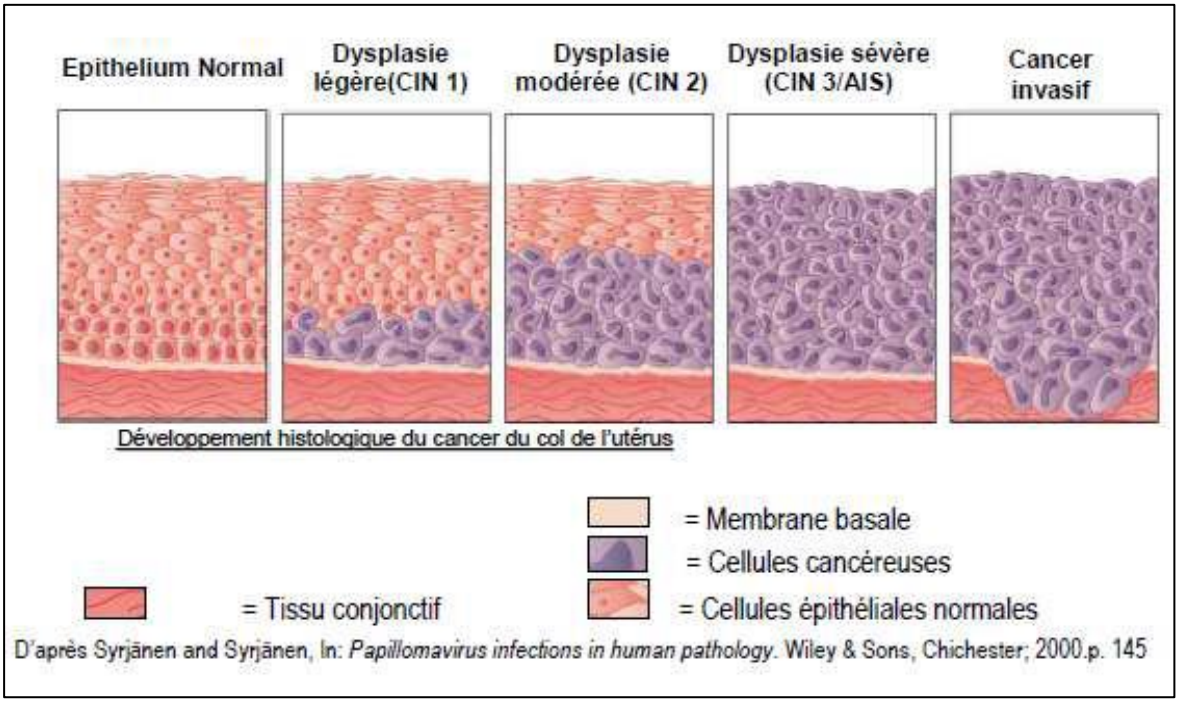
Au niveau histologique, la progression se traduit par la perte de la différentiation cellulaire, donnant l'aspect d'un néoplasie cervical intra épithélial (CIN) **(Figure 7).**Cette dernière évolue de CIN 1 vers CIN 3, puis vers le cancer infiltrant. Une proportion de 10 à 15% des CIN 1non traitées passeront au stade CIN 2-3, tandis que les autres régresseront spontanément dans les deux années suivant le diagnostic initial. Le risque d'évolution d'un CIN1 vers un CIN 3 ou une lésion plus grave a été évalué à 1% par an, tandis que le risque de progression d'un CIN 2 vers les stades plus sévères serait de 16% en 2 ans à 25% en 5 ans**(Moscicki et *al.*,1998).**

Le mécanisme exact de l'invasion n'est pas encore complètement compris, mais plusieurs récepteurs, notamment les protéoglycanes de l'héparine sulfate et l'alpha-6 intégrine, ont été associés à ce processus **(Doorbar, 2013)**. Lors de la migration vers le noyau de la cellule basale, les génomes viraux sont établis en tant qu'épisomes et le promoteur précoce est activé, ce qui entraîne de faibles niveaux de synthèse virale. Au cours de la différenciation épithéliale normale, les cellules filles migrent de la couche basale vers le haut et subissent une différenciation terminale. Elles atteignent finalement la surface épithéliale où elles forment une couche cornée de cellules mortes, qui sont finalement éliminées.

Dans les cellules en cours de différenciation infectées par l'HPV, le promoteur tardif est activé, ce qui conduit à l'état végétatif du cycle de vie du HPV **(Longworth et Laimins, 2004).** Au cours de cette phase,de hauts niveaux d'ADN viral sont répliqués et emballés dans des capsides et libérés dans la cellule. Le virus s'appuie sur la machinerie de réplication des cellules hôtes pour maintenir la synthèse virale dans l'épithélium. C'est là que les oncoprotéines HPV E6 et E7 entrent en jeu, maintenant le cycle cellulaire et empêchant la différenciation terminale. À mesure que les cellules filles infectées par l'HPV remontent dans l'épithélium, la couche de cellules basales infectée par le virus est maintenue avec un faible niveau de synthèse d'ADN viral. Cela survient généralement dans les maladies cervicales de bas grade. Les lésions CIN de haut grade, telles que CIN3, sont généralement associées à l'ADN du HPV intégré au génome de l'hôte.

L'intégration virale se produit souvent dans les régions E1 et E2 en aval des gènes tardifs. Cela peut entraîner la perturbation et la perte de ces gènes tardifs, avec une perte de contrôle de l'expression de l'oncogène par le gène viral E2 **(Woodman et *al.*,2007)**.Pour maintenir l'infection par HPV, les types d'HPV à haut risque produisent des oncogènes E6 et

E7, qui interfèrent avec les voies critiques du point de contrôle du cycle cellulaire et les protéines, notamment le p53 et le rétinoblastome.



Figure(7) : Développement histologique du cancer du col **(Pisaneschi, 2009).**

II.2. Facteurs influençant l'histoire naturelle du cancer du col utérin :

Plusieurs facteurs sont considérés comme des indicateurs pronostiques pour le développement synchroneou métachrone de néoplasies cervicaux **(Monsenego, 2007).**

II.2.1. Les facteurs viraux

A- génotype viral

Il est démontré que les femmes qui ont acquis des Papillomavirus à risque (16 ou 18) ont un risque accru de développement de néoplasies cervicaux, comparées à celles qui ont été en contact avec d'autres types viraux**(Monsonego, 2007)**

B- Charge virale

Une charge virale élevée (une estimation du nombre moyen de génomes viraux par cellule) est associée à une diminution de la probabilité de clairance de l'infection à HPV et est un indicateur de CIN sous-jacente **(Monsonego, 2007).**

C- Persistance virale

Il a été démontré récemment que le risque relatif d'une association entre la persistance de l'infection à HPV etle développement d'une CIN est fortement corrélé à l'âge (> 35 ans) et

au type de HPV ; la persistance avec les mêmes types de HPV à risque représentant le risque le plus élevé (45-51)**(Monsonego, 2007).**

D- Cofacteurs viraux

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

II.2.2. Les facteurs environnementaux

A- Tabagisme

Une méta-analysede grande envergure a montré que les fumeuses étaient significativement plus à risque de développerun cancer du col malpighien que les femmes n'ayant jamais fumé **(Denis, 2008).**

B- Contraception hormonale

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

C- Nutrition

Des facteurs nutritionnels ont été invoqué, de même desétats de carences alimentaires pourraient favoriser persistance et évolution vers les cancers ; mais de nombreux facteurs sont souvent intriqués **(Denis, 2008).**

II.2.3. Les facteurs liés à l'hôte

A- Age

La majorité des infections à HPV et en particulier les HPV à haut risque oncogène sont transitoires avant 35 ans **(Munoz et *al.*,2003)**. La proportion des femmes concernées par cette infection après 35 ans sont celles qui ont une infection persistante par les HPV à haut risque et pour lesquelles une lésion cervicale actuelle ou future a une forte probabilité d'être détectée **(Monsonego, 2007 ; Dalstein et *al.*,2003).**

B- Multiparité

Le risque de développement de carcinomes épidermoïdes du col utérin augmente chez les patientes multipares au-delà de 7 grossesses menées à terme **(Munoz et *al.*, 2006)**. De même, le jeune âge lors d'une première grossesse est un facteur de risque **(Hinkula et *al.*, 2004).**

C- Comportement sexuel

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

D- Système immunitaire

Chez les patients immunodéprimés notamment les femmes infectées par le VIH, ou greffées du rein, la prévalence des infections à HPV est également accrue et ce par défaut de clairance virale qui favorise la persistance de l'infection. Les lésions associées à HPV apparaissent plus précocement chez les femmes VIH positif que chez les femmes immunocompétentes, et elles progressent plus rapidement vers une lésion de haute grade, voire un cancer invasif, et récidivent également plus fréquemment après traitement **(Monsonego, 2007).**

E- Facteurs génétiques

Les molécules du CMH présentent un important polymorphisme génétique. La qualité de présentation d'un antigène viral donné aux lymphocytes T va dépendre de l'haplotype du CMH qui le prend en charge. Par exemple, certains allèles des gènes du CMH ont été associés à un risque plus élevé de dysplasies ou de cancers, ceci étant dû à une présentation moins efficace des peptides antigéniques aux lymphocytes T et donc à une réponse immunitaire moindre **(Duport, 2008).**

II.3.Symptômes possibles

Les stades précancéreux du cancer du col de l'utérus sont asymptomatiques. C'est pourquoi seuls les examens de dépistage permettent de les diagnostiquer. De même, le cancer du col de l'utérus n'entraîne souvent que très peu de troubles, et ce n'est qu'à des stades avancés que des symptômes se manifestent. Les signes suivants peuvent indiquer l'apparition d'un cancer:

- ✓ des saignements entre les règles ou des règles qui durent plus de six jours;
- ✓ chez les femmes ménopausées, des saignements vaginaux;
- ✓ des saignements après un rapport sexuel;
- ✓ des pertes malodorantes;
- ✓ des douleurs dans le bas-ventre.
- ✓ une perte de poids inexpliquée.

La plupart du temps, ils sont liés à des affections plus bénignes. Un contrôle chez le médecin s'impose quand même, notamment en présence de saignements anormaux: en règle générale, plus une lésion précancéreuse ou un cancer sont détectés tôt, plus les chances de guérison sont élevées**(Susanne, 2010).**

III.3.Méthodes de détection des papillomavirus dans le cadre de dépistage du cancer du col utérin

La détection des papillomavirus se fait par des méthodes directes et indirectes.

III.3.1. Méthodes directes

Les méthodes directes basé sur la cytologie ou le Frottis cervico-vaginale et l'étude microscopique après la coloration, et sur la serodiagnostique ou la sérologie.

III.3.1.1. La cytologie

A. Frottis cervico-vaginal

- **Historique**

Le frottis cervico-utérin a vu le jour aux USA dans les années 1920, lorsque le Dr Papanicolaou (gynécologue) s'essaya aux premières techniques de coloration de cellules : il cherchait à différencier les cellules normales des cellules pathologiques Aux débuts des années 1940, les premiers diagnostics de cancer du col à l'aide de cette méthode ont vu le jour. Malgré la bonne volonté des médecins gynécologues et des cyto-pathologistes, la technique resta peu adoptée : médecins sceptiques, population féminine non informée et acte médical non remboursé.

L'Académie de Médecine reconnaît l'intérêt majeur de la méthode mais exige une formation très poussée pour les cyto-pathologistes. Dès le début du dépistage organisé, l'Assurance Maladie décide de rembourser le frottis cervico-vaginal **(M.A.S.S., 2013).**

- **Le prélèvement**

Le prélèvement cytologique au niveau du col utérin est obtenu de façon brossage. Cette méthode est simple, rapide et non douloureuse pour la patiente.

- **Les conditions de prélèvement**

Ces conditions sont très simples et devraient favoriser sa pratique et sa diffusion. Le FCV peut être exécuté par tout médecin ou sage-femme formés à cet effet. Il est réalisable dans tout cabinet ou centre de santé équipé à cet effet ; c'est à dire disposant d'une table d'examen gynécologique, d'une source de lumière, de spéculums et de matériel de prélèvements. La technique de prélèvement est simple, rapide, non douloureuse pour la patiente, mais impose cependant un certain nombre d'impératifs :

- **Les impératifs liés à la patiente** : Pas toujours faciles à respecter, ils font l'objet de recommandations du médecin pour réunir les circonstances les plus favorables à l'obtention d'un bon matériel cellulaire ; ce sont la présentation en milieu de cycle, l'abstention des rapports sexuels et de thérapeutique locale ou de toilette vaginale depuis plus de 48 heures **(Bennis et *al.*, 2007).**
- **Les impératifs liés au médecin :**Ils sont plus faciles à satisfaire et conditionnent directement la qualité et la représentativité du matériel à examiner. Réalisé sous le contrôle de la vue, le frottis nécessite un bon éclairage et une bonne exposition par un spéculum introduit avec douceur sans lubrifiant et avant toute manœuvre intravaginale ou toucher **(Bennis et *al.*, 2007).**

Deux techniques de prélèvement sont utilisées en cytologie génitale:

- **la cytologie exfoliatrice**: consistant à prélever les cellules ayant desquamé spontanément dans le cul de sac postérieur de la cavité vaginale (n'est plus d'actualité).
- **la cytologie d'abrasion** qui consiste à frotter la muqueuse de façon à détacher des cellules de l'épithélium cervical (Utilisée actuellement).
  - **Le site de prélèvement**

    C'est le col de l'utérus, En pratique, 2 frottis suffisent :
    - **L'un, Exocervical :** Le prélèvement se fait idéalement à l'aide de la spatule d'Ayre dont la forme permet d'épouser la surface de l'exocol et de pénétrer dans l'endocol. Ainsi la partie concave s'applique sur la zone de jonction et sur l'exocol qu'elle balaye par un mouvement de rotation effectuant au moins un tour complet. Le plus souvent elle explore mal le canal cervical.
    - **L'autre, Endocervical** : C'est un ramonage fait à l'aide d'un écouvillon ou d'une brosse. De nombreuses brosses existent sur le marché ; on leur reproche en plus de provoquer de petites hémorragies fréquentes, de ramener des placards épais de cellules **(Bennis et *al.*, 2007).**

L'écouvillon ORL, en raison de son faible diamètre, peut s'adapter même au col à orifice cervical externe étroit ; il donne des éléments riches en cellules glandulaires et un mucus suffisamment abondant, dont la qualité permet de différencier les éléments jonctionnels de ceux du canal **(Bennis et *al.*, 2007).**

La Cyto-brosse ou ''brosse cervex '', grâce à ses filaments de plastique de tailles différentes, a l'avantage de brosser simultanément l'endocol et l'exocol et d'éviter les inconvénients sus cités. Ces cyto-brosses donnent de bons résultats et ramènent certainement plus de cellules endocervicales, mais en routine, les résultats ne sont pas supérieurs à ceux de l'écouvillon. Ces Cyto-brosses sont plus coûteuses que l'écouvillon, et n'ont d'avantage sur lui que sur les cols

sténosés. Il faut noter que la cytologie d'abrasion du col donne de meilleurs résultats pour la détection des cellules dysplasiques et néoplasiques que le simple recueil des sécrétions vaginales **(Bennis et *al.*, 2007).**

Le prélèvement se fait en trois étapes : **1-** Moucher le col, **2-** Gratter l'exocol à l'aide d'une spatule d'Ayre, **3-** Placer la cytobrosse dans l'endocol pour prélever les cellules de l'endocol **(figure 8) (Bennis et *al.*, 2007).**



(1) (2) (3)

Figure (8) : (1)(2)(3) Les étapes de prélèvement cervico-vaginale **(Bouhadef et *al.*, 2016)**.

- **Etalement sur lame**

Les lames de verre utilisées dans des laboratoires de microscope optique, ont une des extrémités dépolie qui sert à écrire au crayon le site de prélèvement. Ces lames ont une épaisseur constante d'environ 1 mm et elles sont de bonne qualité pour éviter qu'elle ne se brise au moindre choc **(Bennis et *al.*, 2007).**

L'étalement sur la lame ne se fait pas de n'importe quelle manière, il doit être régulier, avec une bonne épaisseur et rapide pour prévenir le dessèchement. C'est un geste unique, quel que soit le site et l'instrument du prélèvement ; ce geste consiste à faire un frottement, sans appuyer, de tout la surface de la spatule ou de la drosse sur une lame de verre propre. Les mouvements irréguliers d'étalement (circonvolutions, va et vient) sont à proscrire, car ils froissent les cellules et sont à l'origine d'artefacts (**Figure 9) (Bennis et *al.*,2007).**



Figure(9): Schéma explique la méthode de prélèvement cervico-vaginale ainsi l'étalement **(Bouhadef et *al.*, 2016)**.

- **La Fixation**

Le but de la fixation des frottis est de préserver la morphologie des cellules.

La fixation doit suivre immédiatement l'étalement pour éviter la dessiccation qui déforme les cellules et modifie leurs affinités tinctoriales. Sans se dessaisir de la lame, on la nébulise avec un fixateur spécifique à la cytologie.

L'agent fixateur ne doit pas être toxique ou volatile, et son prix doit être raisonnable. Les atomiseurs contiennent de l'alcool isopropylique et du glycol de polyéthylène qui en séchant, protège les cellules. Le polyéthylène glycol doit être éliminé par un bain d'alcool avant la coloration. Pendant la fixation, il faut tenir l'atomiseur à environ 30cm de la lame. Plus près, il y a risque de chasser les cellules de la lame, de les léser ou de provoquer des images d'artefact difficiles à interpréter. Plus loin il y a risque de fixation incomplète **(Bouhadef et *al.*, 2016)**.

- **Transport**

Après la fixation, les lames doivent être ramenées dans une enveloppe de carton ou bien de plastique (plaque de transport) accompagnées de leurs imprimés ou fiche de dépistage **(Annexe1)**, et ensuite envoyées vers le service d'anatomopathologie pour la coloration qui s'appelle «coloration de Papanicolaou » **(Benniset *al.*,*2007*).**

- **Enregistrement**

Lorsqu'un prélèvement parvient au laboratoire, il est enregistré et reçoit un numéro d'identification unique. Celui-ci sera retranscrit sur les lames, qui seront examinées au microscope après le traitement technique du prélèvement. Chaque prélèvement doit être accompagné d'une fiche de renseignements remplie par le médecin prescripteur. Pour chaque lame un numéro d'ordre est affectée et l'année de prélèvement est gravée à l'aide d'un crayon diamant avant d'être colorées puis montées **(OMS, 2007).**

B. Les types de frottis cervico-vaginale

- **Le frottis conventionnel**

Le frottis conventionnel basé sur le test de Papanicolaou a été introduit dans les années 1950. Ce test unique a permis depuis son introduction une chute de 70 % des cas de cancers invasifs du col.

Le frottis conventionnel est incontestablement un outil efficace de dépistage. Cependant sa sensibilité est < 70 %. En d'autres termes, un frottis normal ne signifie pas toujours un col normal. Les faux négatifs du frottis sont évalués à 1,5 à 25 %. Les anomalies du col sont parfois présentes mais elles ne sont pas détectées sur la lame, ce qui rassure le médecin et la patiente mais va néanmoins laisser évoluer une lésion qui peut devenir invasive **(Monsonego,**

2007). La coloration de Papanicolaou est une coloration modifiée à l'hématoxyline et à l'éosine (H & E) et est recommandée pour la coloration des lames de cytologie fixées à l'alcool.

Le frottis du col correspond à un prélèvement de cellules au niveau du col utérin et à l'examen microscopique de celles-ci après coloration. Cela permet la détection de cellules anormales pouvant correspondre à la présence d'une lésion pré-cancéreuse et donc de déterminer les femmes qui nécessitent un suivi particulier. La qualité du prélèvement est essentielle et on estime qu'un à deux tiers des faux-négatifs de la cytologie sont dus à un mauvais prélèvement.Ce mauvais prélèvement est la conséquence d'un matériel qui ne prélève pas assez de cellules, de cellules qui restent sur le matériel de prélèvement ou de cellules qui sont mal fixées ou masquées par des éléments inflammatoires ou des hématies**(Bergeron, 2005).**

Les étapes de coloration de papanicalaou dans **(l'Anexe 2).**

- **Frottis en milieu liquide :**

Cet examen a été introduit au milieu des années 1990, il est surtout utilisé dans les milieux disposant de ressources élevées **(Smith, 2011).**

Le principe consiste à prélever les cellules à la surface du col et les transférer dans un milieu liquide adéquat. Le procédé consiste à randomiser l'échantillon, à éliminer de ce liquide le mucus, le sang et les globules blancs qui peuvent gêner l'interprétation. Les cellules sont ensuite transférées sur une couche mince permettant ainsi une interprétation plus aisée des anomalies cytologiques. Avec les techniques validées, il est démontré que l'on améliore la qualité des échantillons mais aussi la performance diagnostique de la détection cytologique, un autre avantage de la technique est la possibilité de retourner sur les cellules résiduelles du liquide pour faire la recherche des Papillomavirus, évitant ainsi une nouvelle consultation pour réaliser un nouveau prélèvement **(Monsonego, 2007).**

Les deux méthodes ThinPrep (Cytyc) et Sure Path (Tripath) ont été développées pour remplacer la méthode conventionnelle de préparation des frottis cervicaux. Elles ont obtenu l'approbation de l'Agence américaine Food and Drug Administration (FDA) respectivement en 1996 et 1999. La technique ThinPrep procède par filtration. La collection des cellules est pratiquée sous vide sur la membrane du filtre qui est mise en contact avec une lame de microscope. Le liquide de conservation utilisé contient, en partie, du méthanol. La méthode Sure Path procède par centrifugation et enrichissement cellulaire à travers un gradient de densité, puis sédimentation sur une lame de microscope. Le liquide de conservation utilisé contient, en partie, de l'éthanol. La différence des deux procédés concernant le liquide de

conservation et la technique de préparation se traduit par une présentation morphologique cellulaire presque similaire au microscope **(Bergeron, 2005).**

C- L'interprétation des frottis

Ces prélèvements sont ensuite interprétés dans un laboratoire d'anatomo-cyto-pathologie, qui détermine le type et le degré de gravité de l'anomalie cytologique éventuelle. L'examen cytologique consiste à observer, au microscope, les cellules de la surface de l'épithélium. Il permet de détecter les signes en faveur d'une virose (koïlocytose) ou d'une dysplasie (**Figure 10)** (**Lehhmann et *al.*,2005)**

Donc l'interprétation se fait par le système Beteshda 2014 **(Anexe3).**

Qu'il s'agit d'un système de classification descriptif des anomalies cervicales qui inclut (liste non exhaustive) :

- **anomalies des cellules malpighiennes**

• ASC-US : atypies de cellules malpighiennes de signification indéterminée ;

• ASC-H : atypies de cellules malpighiennes ne pouvant exclure une lésion de haut grade ;

• LSIL : lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade ;

• HSIL : lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (incluant les carcinomes in situ) ;

• carcinome malpighien**.**

- **anomalies des cellules cylindriques**

• atypies des cellules cylindriques ;

atypies des cellules cylindriques ne pouvant exclure un adénocarcinome ;

• adénocarcinome in situ ;

• adénocarcinome.

La majorité (~ 75 %) des femmes infectées par un HPV à haut risque présentent une cytolo-gie normale et la majorité des résultats de dépistage anormaux sont des ASC-US **(Schiffman et *al.*, 2016).**



Figure (10) : A : cellules malpighiennes normales **B :** cellules glandulaires normales **C :** cellules malpighiennes comportant une zone périnucléaire optiquement vide bordée par une densification cytoplasmique et une augmentation modérée de la taille du noyau : koïlocytes typiques **(Rouquille, 2009).**

III.3.1.2. L'histologie

- **La colposcopie**

C'est l'examen du col à la loupe binoculaire ; elle permet de visualiser le chorion à travers l'épithélium de recouvrement. Cette visualisation dépend :

-De remaniements éventuels de l'épithélium malpighien (absent ou présent, de ses modifications).

-De la structure, vascularisation, remaniements éventuels (inflammation...) du chorion; La colposcopie permet d'observer les vaisseaux à travers les couches épithéliales et permet d'apprécier le nombre, la répartition, le calibre et le trajet de ces vaisseaux **(Rouquille, 2009).**

- ✓ **Visualisation sans préparation**

Le col présente une coloration rosée uniforme.

Des variations peuvent être observées, selon l'épaisseur de l'épithélium et selon la congestion vasculaire du chorion **Tableau(03).**

Epithélium	Coloration	Présence de congestion vasculaire
Normal	Rosé	Rouge
Epaissi	Rosé pâle	Rosé
Aminci	Rouge	Très rouge
Ulcéré	Très rouge	Très très rouge

Tableau (03): manifeste l'aspect de col utérin par la technique de la colposcopie **(Bouhadef et *al.*, 2016)**.

- ✓ **Réaction acidophile: Application d'acide acétique**

L'acide acétique coagule les protéines, en particulier les protéines des gros noyaux anormaux en division (très riche en protéines) et dans ces cas l'application d'acide acétique provoque un blanchiment. Il s'agit d'une réaction acidophile positive. Dans un col normal, avec de petits noyaux inactifs et des cytoplasmes inertes, il n'y a pas de blanchiment, le col reste rosé. Il s'agit d'une réaction acidophile négative. Dans les cols anormaux on observe un blanchiment ; la réaction acidophile est positive de façon variable : lorsque l'on observe les nuances **(Figure 11).**

- ✓ Blanc opalescent traduit par une métaplasie, le plus souvent.
- ✓ Blanc opaque traduit par dysplasie, généralement.
- ✓ Blanc brillant neigeux traduit par une infection à HPV, souvent retrouvée.

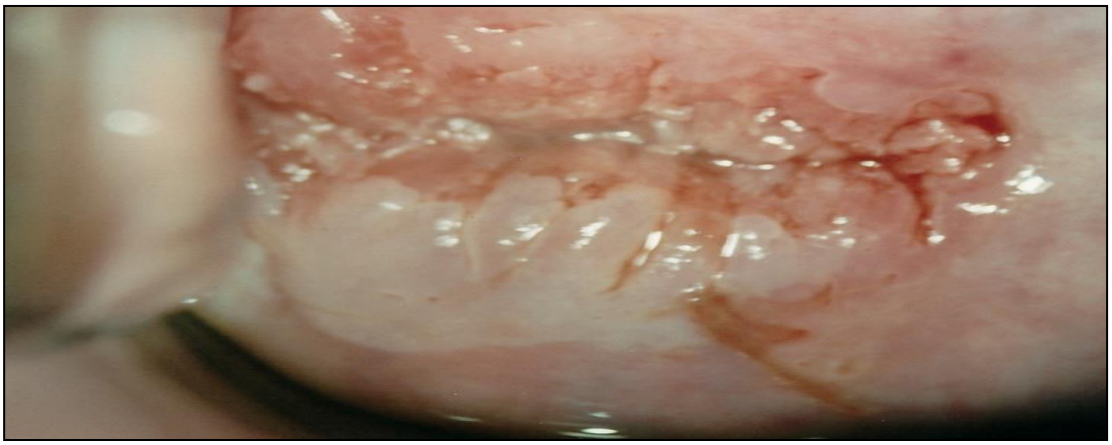


Figure (11): Zone Blanche Acidophyle (ZBA) avec zone hémorragiques et nécrotiques **(Bouhadef et *al.*, 2016).**

✓ **Réaction au l'iode:**

Le lugol colore le glycogène présent en grande quantité dans le cytoplasme des cellules superficielles matures et des cellules intermédiaires. Un épithélium normal sera coloré en brun acajou après application de lugol. Il s'agit d'une :

- **Réaction «iodo positive»,** Le lugol ne colore pas les épithéliums ulcérés, matures anormaux, immatures, en métaplasie immature. IL ne colore pas les épithéliums cylindriques de l'endocol.
- **La réaction est «iode négative»,** sur fond brun acajou **(Figure 12).**



Figure (12) : Réaction au lugol **(Bouhadef et *al.*, 2016)**.

➢ **La biopsie**

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. Elle doit comporter un matériel interprétable, c'est-à-dire ne pas 64 présenter de signes de thermocoagulation et être fixée rapidement pour permettre une inclusion et une coloration de bonne qualité. L'examen histologique du prélèvement permet de poser un

diagnostic de certitude quant au type de lésion, par étude microscopique de l'architecture cellulaire **(Akom et Venne, 2003).**

III.3.1.3.La Sérologie

Les méthodes de détection des anticorps contre les HPV sont moins utilisées, à cause de la multitude des génotypes HPV et de la réponse immunologique inconstante. Environ la moitié des cancers sont associés au HPV16 et seulement la moitié des infections au HPV 16 provoquent une séroconversion pour des raisons peu connues Selon Daling (1996). La séroprévalence du HPV est une mesure peu fiable de l'exposition au HPV, son association avec la présence de l'ADN viral démontrant une sensibilité faible. Parmi les femmes avec de l'ADN HPV 16 présent, la séropositivité était de seulement 42,7 % à 46 %. La sensibilité de la sérologie pour la détection des anticorps anti- HPV est dans les meilleurs cas d'environ 50 %, pouvant aller jusqu'à 65-75 %. La spécificité est difficile à mesurer mais est estimée à plus de 98 %. La séropositivité au HPV est associée au nombre de partenaires sexuels, aux lésions cytologiques et aux antécédents d'infection au HPV 16. Selon Viscidi (1997), elle n'est pas associée aux verrues génitales externes, aux lésions cytologiques de bas grade, ni à l'utilisation du condom.

Le cancer du col était directement associé à la séropositivité HPV 16 et au niveau des anticorps anti- HPV16, les rapports de côté ajustés étant de 3,9 et 7,5 pour les deux niveaux d'anticorps mesurés **(Akom et Venne, 2003).**

III.3.2. Méthodes indirectes

Il devient de plus en plus important de mettre en évidence la présence de papillomavirus humain afin de mieux comprendre l'impact de cette infection **(Barry et Ortholan, 2014).** Cette détection pourrait servir à l'avenir de bimarqueure pour le dépistage, le suivi ou la mise en place de stratégie thérapeutiques spécifiques **(Lescaille et *al.*,2011).** Certaines techniques permettent la simple détection de l'ADN des HPV, d'autres encore permettent de génotyper le papillomavirus responsable de l'infection, d'autre encore permettent de quantifier l'ADN des papillomavirus de haut risque ou de mettre en évidence de l'ARNm des protéines oncogènes du virus **(Dessaigne, 2011).** Nous allons détailler ci-dessus les principes et les intérêts de chacune de ces techniques.

III.3.2.1.Détection qualitative du génome HPV

Le résultat indique :

- ✓ La présence (ou l'absence) d'HPV sans préciser le génotype exact ;
- ✓ Ou elle précise le génotype d'HPV détecté.

Les techniques fondées sur l'hybridation de l'ADN viral, hybridation in situ, southern blot et dot blot, ont été largement utilisées au début. Ces techniques ont recours à des sondes spécifiques et à des marqueurs radio-isotopiques **(Tagajdid et *al.*, 2013).** Du fait de la complexité des manipulations, d'un délai de de résultat assez long et d'une faible sensibilité, ces techniques ne sont plus utilisées en routine.

A- L'Hybrid Capture

C'est la méthode de référence aux États-Unis, elle est fondée sur l'amplification du signal. Après hybridation de l'ADN viral sur des sondes ARN, les hybrides ADN/ARN sont captés sur la paroi de la microplaque grâce à des anticorps polyclonaux. Un anticorps antiduplex couplé à une phosphatase alcaline (PAL) réagit avec la partie libre des duplex. En présence d'un substrat chimiluminescent, la PAL déclenche une émission de lumière détectée par un luminomètre **(Tagajdid et *al.*, 2013).**Ce test permet la détection de 13 types d'HPV à « haut risque » (-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -68) et de cinq types à « bas risque » (-6, -11, -42, -43, -44) **(Hwang et Shroyer, 2012 ; Ollier et Giordanengo, 2008).** Cette technique ne permet pas un génotypage ciblé, mais classe l'infection : haut risque ou bas risque (non-élucidation des infections multiples à plusieurs génotypes et des infections persistantes). Dans cette catégorie, un autre test a été développé, le Cervista® HPV (États-Unis) détectant 14 types : -16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68, et ayant des performances analytiques similaires au précédent **(Tagajdid et *al.*, 2013).**

B- PCR (Polymerase Chain Reaction)

La réaction de polymérisation en chaine ou PCR polymerase chaine reaction est mise au point par KaryMullis en 1985. Dont le principe est le suivant **(Figure 13)** :

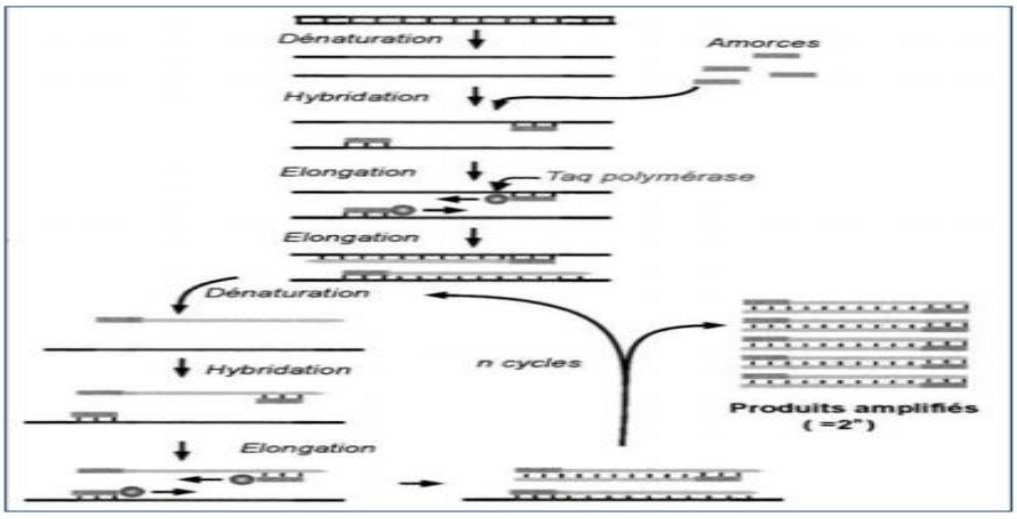


Figure (13) : Principe de la PCR **(Diallo, 2019).**

Elle comporte 20 à 40 cycles d'amplification exponentielle d'un ADN cible, chaque cycle se décomposant en trois étapes.

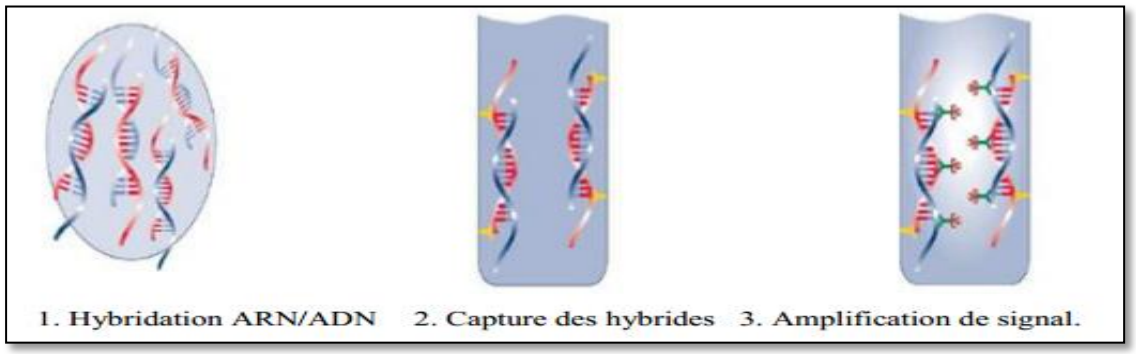
- Dénaturation de l'ADN par la chaleur à 95°C :
- Hybridation avec deux amorces de 10 à 20 nucléotides encadrant la région à amplifier.
- Polymérisation rapide grâce à une enzyme thermostable active à 72°C (dont la plus utilisé est la Taq polymérase dérivée d'une bactérie marine, *(Thermophilusaquaticus)*.

La réaction s'effectue dans un bloc chauffant programmable ou thermo-cycleur permettant des changements très rapides de températures .Au terme de la réaction, le fragment amplifié peut être visualisé directement sur gel (sa taille est déterminée par la position des deux amorces) ou être détecté à l'aide d'une sonde marquée, ce qui accroit encore la sensibilité de la technique **(Diallo, 2019).**Cette technique donne des résultats qualitatifs uniquement et ne permet pas de mettre en évidence des infections multiples à HPV **(Dessaigne, 2011).**

- **Hybridation en phase liquide**

Elle repose sur une étape d'hybridation en solution, c'est une immunocapture en phase liquide, L'ADN est extrait et lhybridation en phase liquide est réalisée entre l'ADN viral cible dénaturé et un cocktail de sondes ARN complémentaires de 13 HPV-HR (HPV16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68). Les hybrides ADN/ARN formés sont stables et, grâce à des anticorps polyclonauxantiduplex fixés sur la paroi des puits, ils sont captés sur la paroi de la microplaque. Après capture des hybrides, un anticorps anti-duplex couplé à une phosphatase alcaline (PAL) réagit avec la partie libre des duplex. En présence d'un substrat chimioluminescent, la PAL déclenche une émission de lumière détecté par un luminomètre **(Figure 14).**C'est une technique rapide, reproductible et applicable à de grandes séries (**Dessaigne, 2011).**

- ✓ Test HPV-HR positif : présence d'HPV à haut risque oncogénique.
- ✓ Test HPV-HR négatif : absence d'HPV à haut risque oncogénique.



- ✓ **Figure (14)** : Hybridation en phase liquide **(Dessaigne, 2011)**

- **L'hybridation in situ (HIS)**

Il s'agit d'une technique utilisé sur des coupes tissulaires ou des frottis cellulaires. Cette méthode in vivo permet de détecter une hybridation sur des cellules précises à l'aide d'un microscope. La technique FISH (Hybridation in situ en technique fluorescente) autorise l'obsevation, via un microscope à fluorescence, d'une hybridation sur des chromosomes en métaphase ou sur un noyau en interphase. Ceci permet la localisation précise de génomes viraux d'HPV, que ce soit sur des cols utérins, des coupes fixées au formol et incluses en paraffine ou encore sur des coupes congelées. Le seuil de détection de l'HIS est faible (20à 50 copies par cellules) mais si l'axe de coupe est correct ou que les cellules étalées après un frottis ne sont pas trop dénaturées, quelques cellules seulement sont nécessaires. Bien que la spécificité de cette technique soit bonne. La sensibilité est modérée (60%) et donc insuffisante. Les méthodes de PCR et d'hybridation en phase liquide remplacent donc de plus en plus l'HIS **(Monsonego, 2006).**

C- Génotypage des HPV

- **Génotypage par séquençage**

Le génotypage par séquençage est la méthode de référence puisque c'est la séquence complète de la région L1qui définit les différents génotypes d'HPV. Cependant, en routine, le génotype est réalisé à partir d'une plus courte séquence (celle des amplicons), il s'agit d'une région variable suivant le type qui sera alignée avec des séquences de référence des différents génotypes d'HPV (**Tagajdidet *al.*, 2013)**. Cette méthode permet de détecter le génotype d'HPV majoritaire, présent dans le prélèvement, mais peut difficilement diagnostiquer les infections multiples. En revanche, elle permet de détecter des variants d'HPV (pour les HPV 16 et 18 principalement) dont la distribution varie selon les zones géographiques **(Ollieret Giordanengo, 2008).**

- **Génotypage par La technologie Luminex ® :**

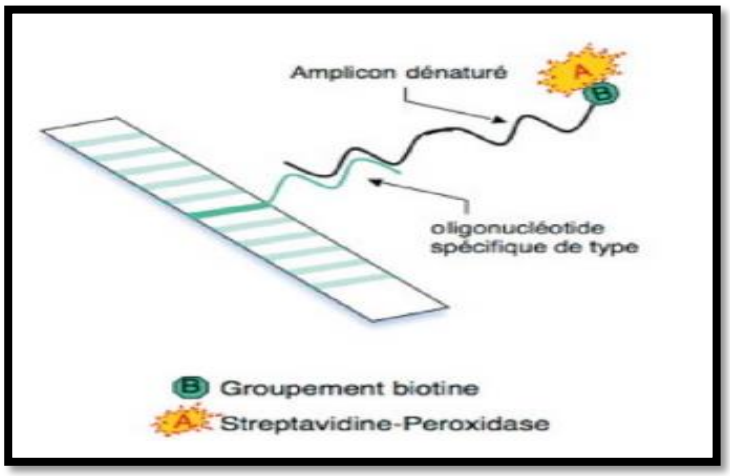
La technologie Luminex ® est une nouvelle technologie de cytométrie en flux permettant la détection de réactions multiples dans un même tube. Ce système multianalytique est constitué d'un cytomètre de flux à deux lasers et d'un ensemble de microsphères. Après amplification avec des amorces fluorescentes (PCR de genre), l'ADN amplifié est hybridé sur les microsphères recouvertes chacune d'un oligonucléotide spécifique d'un génotype d'HPV. Chaque type de microsphères est reconnaissable en cytométrie en flux par un code couleur spécifique. Il est donc possible, grâce à cettetechnologie, d'analyser simultanément jusqu'à dix

types demicrosphères et donc d'analyser rapidement les différentstypes d'HR-HPV présents dans le prélèvement **(Ollier et Giordanengo, 2008).**

- **Génotypage par sondes immobilisées sur bandelettes :**

Le génotypage par sondes immobilisées sur bandelettesest basé sur la réalisation d'une PCR HPV avec des amorcesbiotinylées. Les produits amplifiés sont hybridés sur unebandelette sur laquelle des oligonucléotides spécifiques desdifférents génotypes d'HPV ont été préalablement fixés. Leshybridesamplicons–oligonucléotides sont révélés par réaction colorimétrique grâce au groupement biotine présent sur l'amplicon. La lecture s'effectue ensuite, par comparaison entre le profil d'hybridation obtenu et une plaquette où figurent les profils de tous les génotypes d'HPV **(Figure 15)** (**Tagajdidet *al.*, 2013)**. La sensibilité de ces tests permet la détection simultanée de plusieurs génotypes d'HPV. Le kit Digene RH Genotyping (États-Unis) permet le génotypage de 18 types d'HPV grâce àl'amorce GP5+/6+ (-16, -18, -26, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -53, -56, -58, -59, -66, -68, -73, -82) **(Faridi et *al.*, 2011)**.

Le test INNO-LiPA ® (Belgique) permet le génotypage de 28 types (-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68, -73, -82, -26, -53, -66, -11, -40, -43, -44, -54, -70, -74, -69, -71) grâce à l'utilisation d'amorces SPF10 biotinylées pour l'amplification d'un fragment de 65 pb de la région L1 **(Van Hamont et *al.*, 2006)**.Le test LinearArray ® HPV Genotyping (États-Unis) est automatisable et permet le génotypage sur bandelette de 37 types d'HPV (-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -68, -73, -82, -26, -53, -66, -6, -11, -40, -42, -54, -61, -70,-72, -81, -CP6108, -55, -62, -64, -67, -69, -71, -83, -84 et -39) (**Dobec et *al.*, 2011)**. Ce test amplifie un fragment de 450 pb du gèneL1grâce à l'amorce PGMY09/11 biotinylée**(Tagajdid et *al.*, 2013)**.



Figure(15):Génotypage par sondes immobilisées sur bandelettes (**Tagajdidet *al.*, 2013)**

- **Génotypage par puce à ADN :**

Plusieurs tests utilisent actuellement la technologie des puces ou « Microarrays » **(Figure 16).** Après une amplification de l'ADN viral présent dans l'échantillon grâce à des amorces marquées (biotine ou fluorochrome), l'amplicon marqué est hybridé à des sondes spécifiques à chaque génotype déposées sous forme de spots bien distincts sur une puce ou un microtube tronqué. Le signal émis par le marqueur utilisé est ensuite analysé par un lecteur de puces ou un scanner à fluorescence (**Tagajdidet *al.*, 2013)**. Le test PapilloCheck ® (Allemagne) permet la détection et le génotypage de 24 types d'HPV (-6, -11, -16, -18, -31, -33, -35, -39, -40, -42, -43, -44, -45, -51, -52, -53, -56, -58, -59, -66, -68, -70, -73, -82), il utilise des amorces ciblant un fragment de 350 pb du gèneE1. Une coamplification du gène humainADAT1 (humanadenosinedeaminasetRNA-specific 1) est utilisée comme contrôle interne (**Bryant, 2011)**. Le test Clart ® Human Papillomavirus 2 (Espagne) utilise des amorces MY09/11 biotinylées ciblant un fragment de 450 pb de la région L1 (un gène humain est inclus comme contrôle interne). Les ampliconsbiotinylés sont hybridés sur des sondes spécifiques, un conjugué streptavidine-peroxydase est rajouté et se fixe sur les molécules de la biotine. Un lecteur automatique permet l'analyse des résultats après une réaction enzymatique révélatrice (**Pista et *al,* 2011)**. Ce test permet le génotypage de 35 types d'HPV (-6, -11, -16, -18, -26, -31, -33, -35, -39, -40, -42, -43, -44, -45, -51, -52, -53, -54, -56, -58, -59, -61, -62, -66, -68, -70, -71, -72, -73, -81, -82, -83, -84, -85, -89) (**Tagajdidet *al.*, 2013)**.

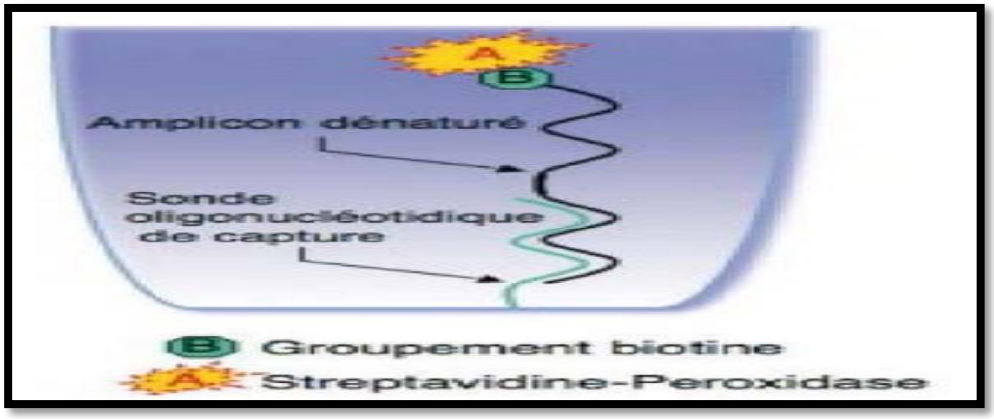


Figure (16):Génotypage des amplicons HPV par la technologie « Microarray» (**Tagajdid et *al.*2013)**.

III.3.2.2.Détection quantitative du génome HPV :

A. La PCR en temps réel

À l'avantage de quantifier la charge virale et de détecter les infections multiples avec une meilleure sensibilité (même avec une concentration d'ADN viral très faible). La détection et la

quantification simultanées de l'ADN cible sont possibles grâce à la mesure « en temps réel » de l'émission de fluorescence (**Tagajdidet *al.*, 2013)**. L'intensité de cette fluorescence est proportionnelle à la quantité d'amplicons synthétisés et donc au nombre de cibles (génome HPV) présentes initialement dans le prélèvement. La quantité de virus détectée dans les frottis pourrait être liée au grade de la lésion et donc être un facteur pronostique, mais les résultats sont parfois contradictoires **(Ollieret Giordanengo, 2008)**. Le test Abbott Real-Time HRHPV ® (États-Unis) permet la détection de 12 types d'HPV (-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) **(Heideman, 2011)** et d'identifier les génotypes 16 et 18. Le test Cobas ® 4800 HPV (États-Unis) combine une préparation automatisée de l'échantillon et une amplification par PCR des mêmes génotypes du test Abott®. Le test Cobas ® est simple à réaliser, et le résultat peut être obtenu en moins de quatre heures (**Tagajdidet *al.*, 2013)**.

B. **DIPS-PCR(Detection of Integrated Papillomavirus Sequences by ligation-mediated PCR)**

Précédemment décrite par Luft et *al.*, **(Luft et *al.*, 2001)**. Cette méthode consiste à détecter le site de rupture dans l'ADN viral et le site d'intégration dans le génome de l'hôte en amplifiant les jonctions virales-cellulaires. Le produit de PCR final peut ensuite être séquencé et comparé aux séquences génomiques virales et humaines dans les bases de données pour déterminer quelle portion du gène E2 est détruite et dans quel chromosome et gène humain le HPV s'est intégré. Cette dernière application du DIPS-PCR est particulièrement intéressante, puisqu'elle permettrait de déterminer si l'intégration dans ou à proximité d'un gène cellulaire spécifique pourrait affecter le processus de carcinogenèse. Par exemple, les patients chez qui certains protooncogènes pourraient être activés à cause de l'intégration du HPV pourront être identifiés et traités en conséquence du risque potentiellement accru de développer un cancer **(Ruutu et *al.*, 2008).**

C. Détection des ARN des HPV

L'analyse des ARNm transcrits à partir des gènes E6 et E7 (responsables de la transformation cellulaire maligne) a été proposée comme alternative pouvant augmenter la sensibilité et la spécificité du dépistage des lésions du col par rapport à la détection de l'ADN viral **(Van Hamont et *al.*,2006 ;Dockter,2009)**. Dans la technique NASBA (NucleicAcidSequenceBased Amplification) **(Ollieret Giordanengo, 2008)**, les ARN viraux et cellulaires extraits des prélèvements cervicaux sont rétrotranscrits en ADN par la transcriptase inverse. L'une des deux amorces utilisées possède le promoteur de la T7-ARN polymérase et

permet à cette dernière de transcrire une centaine de copies d'ARN à partir d'une copie d'ADN, réalisant une amplification isotherme des ARNm. La détection de ces ARNm se fait par hybridation avec des sondes oligonucléotidiques fluorescentes spécifiques, permettant le génotypage. Le test PreTect ® Proofer (Norvège) et le test NucliSENSEasyQ HPV ® (France) permettent ainsi l'identification de cinq génotypes : -16, -18, -31, -33, -45. Le test APTIMA ® HPV (États-Unis) est basé sur le principe TMA (*transcription-mediated amplification*). Il est complètement automatisable et permet la détection de 14 génotypes (-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) **(Cuschieri et Wentzensen, 2008)**. Ces tests ont montré une meilleure sensibilité dans les stades avancés de la maladie (lésions muqueuses intraépithéliales de haut grade) (**Tagajdidet *al.*, 2013)**.

D. Le double immuno-marquage p16/Ki67

La protéine p16 est une protéine cellulaire impliquée dans la régulation du cycle cellulaire. Sa surexpression est considérée comme un marqueur indirect de l'activité néoplasique des onco-protéines virales des HPV-HR. La protéine Ki67 est un marqueur de prolifération cellulaire.

Le double immuno-marquage p16/Ki67 est une technique d'immunocytochimie recherchant, à partir du prélèvement de l'examen cytologique réalisé en phase liquide, la présence de cellules présentant un comarquage de deux protéines : la p16INK4A et le Ki67. L'identification de la présence de ces deux protéines sur une même cellule témoignerait de l'existence d'un processus de perturbation du cycle cellulaire. Cette technique a une place (en option) dans le triage des ASC-US chez les femmes de moins de 30 ans et des LSIL selon les recommandations de l'INCa de 2016 : un double immuno-marquage p16/Ki67 réflexe peut être proposé, et comme le test HPV, il peut être réalisé en réflexe si l'examen cytologique initial a été réalisé en milieu liquide **(INCa, 2016).**

III.4.Prévention primaire (la vaccination contre HPV)

La prévention primaire repose sur la vaccination, qui a pour but de protéger contre le développement de lésions précancéreuses liées aux virus HPV 6,11,16 et 18 **(Duport et *al.*, 2014).** Ce vaccins fonde sur les virus-like particules, c'est-à-dire formés par la protéine L1 de la capside du HPV et ayant la même morphologie que les virions mais sans le génome viral. Ils ne sont donc ni infectieux ni oncogènes.Deux vaccins préventifs contre le papillomavirus ont été développés par des essais cliniques de phases I, II et III :

●Cervarix ® (GlaxoSmithKline Biologics, Rixensart, Belgique) : il s'agit d'un vaccin bivalent dirigé contre les types 16 et 18 du virus.

●Gardasil ® (Merck et Co., Inc., Whitehouse Station, NJ) : il s'agit d'un vaccin quadrivalent dirigé contre les types 16 et 18 du virus, mais aussi contre les types 6 et 11, responsables de la majeure partie des condylomes acuminés **(Rouzier et *al.*,2007).**

Initialement, la vaccination était recommandée chez les adolescentes de 14 ans et, en rattrapage, chez les jeunes filles de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapport sexuel ou, au plus tard, dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle **(Heard et Floret, 2013).**

La vaccination ne protégeant pas contre tous les types de HPV oncogènes, elle n'élimine pas totalement le risque de développer des lésions précancéreuses ou cancéreuses. Elle ne peut se substituer au dépistage **(Heard et Floret, 2013).**

III.5.Le traitement

III.5.1.Traitement des lésions précancéreuses

La nécessité de traitement d'une lésion précancéreuse dépend de son grade. Il est recommandé de traiter systématiquement les lésions de haut grade. Il n'est pas recommandé de traiter systématiquement les lésions histologiques malpighiennes intra-épithéliales de bas grade ; la décision de traitement ne sera prise qu'après une période de surveillance d'au moins 24 mois (**INCa, 2018**).

L'objectif du traitement est de détruire ou de supprimer les zones du col de l'utérus où a été identifiée la présence d'une lésion précancéreuse. Cinq modalités thérapeutiques (résection à l'anse diathermique, cryothérapie, vaporisation laser, conisation au bistouri à froid ou au laser) peuvent être utilisées. Le risque de lésions précancéreuses (CIN 2+) résiduelles ou récurrentes après traitement est significativement plus élevé si les marges de résection ne sont pas saines. Cependant, la détection d'HPV-HR post-traitement est un meilleur prédicteur d'échec du traitement que le statut des marges de résection **(Arbyn et *al.*, 2017).**

Les traitements par conisation peuvent entraîner des complications telles que des hémorragies immédiates ou secondaires, tardives, des sténoses du col entraînant exceptionnellement des dysménorrhées, voire dans certains cas des aménorrhées et des béances de l'orifice interne du col et de l'isthme utérin (incompétence cervico-isthmique) **(Santesso et *al.*, 2016).**

La réalisation d'une conisation nécessite de pratiquer une résection en marges saines, tout en réalisant une chirurgie minimalement invasive avec une exérèse au minimum afin de limiter la morbidité obstétricale et périnatale lors d'une grossesse ultérieure. Dans environ 20 % des

cas, on observe une augmentation du taux de persistance ou de récurrence des lésions. Une méta-analyse récente **(Kyrgiou et *al.*, 2017)** a mis en évidence les complications obstétricales (après 24 semaines de grossesse) chez les femmes ayant eu des traitements locaux pour des lésions précancéreuses (CIN) ou des cancers au stade IA1. Les femmes ayant été traitées par conisation présentaient notamment un plus grand risque d'accouchement prématuré et de rupture prématurée de la poche des eaux, comparativement aux femmes n'ayant pas été traitées en particulier pour des traitements répétés et en fonction de la profondeur**.**

III.5.2.Traitement du cancer du col de l'utérus

Le traitement du CCU fait appel, selon l'étendue de la maladie (stades selon la classification FIGO-International Federation of Gynecology and Obstetrics), à la chirurgie, la radiothérapie externe, la curiethérapie et la chimiothérapie, utilisées seules ou associées. Les indications thérapeutiques par stade sont détaillées dans ces recommandations**(HAS., 2010).**

III.5.2.1.Effets indésirables des traitements chirurgicaux sur la fertilité

- **La conisation**

La conisation (indépendamment des méthodes utilisées) peut avoir des conséquences à court terme (hémorragies, douleurs postopératoires, leucorrhées) et à plus long terme (sténoses du col de l'utérus, dysménorrhées). Les effets indésirables de la conisation sur les grossesses ultérieures ont été évalués dans une méta-analyse incluant 27 études rétrospectives : un antécédent de conisation multiplie par 1,7 à 2,6 le risque d'accouchement prématuré, par 1,8 à 2,5 le risque de mettre au monde un enfant de petit poids de naissance et par 3 le risque de césarienne **(HAS, 2010).**

- **La trachélectomie**

La trachélectomie permet de préserver la fertilité. Une grossesse après trachélectomie élargie est possible, mais à haut risque (fausses couches, prématurité). La césarienne sera impérative en raison du cerclage isthmique associé à la trachélectomie **(HAS, 2013)**.

III.6.La lutte contre le cancer du col de l'utérus

III.6.1.La planification et programme de lutte contre le cancer du col utérin

- ✓ Mettre en place une équipe de gestion
- ✓ Impliquer les partenaires au niveau local
- ✓ Passer en revue et, si nécessaire, réviser ou mettre à jour les directives relatives aux pratiques et les protocoles

- ✓ Évaluer au niveau local les besoins en services de vaccination contre le VPH, de dépistage et de traitement ainsi qu'en systèmes d'orientation des patientes pour recevoir des soins spécialisés.
- ✓ Déterminer la taille des populations cibles pour la vaccination et pour le dépistage, dans les zones rurales et dans les zones urbaines.
- ✓ Élaborer un plan d'action, y compris un plan d'information, d'éducation et de communication (IEC), un plan de formation, une stratégie de prestation de services, des objectifs locaux de couverture pour la vaccination contre le VPH et pour le dépistage, et une stratégie de traitement.
- ✓ Élaborer un budget et allouer les ressources pour appuyer la mise en oeuvre du plan d'action.
- ✓ Élaborer ou mettre à jour les matériels d'IEC et de formation
- ✓ Fournir des orientations à la communauté, aux partenaires locaux et au personnel.
- ✓ Assurer la formation (formation initiale et cours de recyclage) des agents de santé, des superviseurs et des gestionnaires de données.
- ✓ Acheter et distribuer les équipements et les fournitures
- ✓ Mettre en place des systèmes de gestion de la qualité, notamment des indicateurs, des systèmes de supervision de soutien et des systèmes d'information afin de collecter, stocker et diffuser les données aux niveaux infranational et national.
- ✓ Renforcer les systèmes d'orientation des patientes pour recevoir des soins spécialisés
- ✓ Procéder au lancement des services **(OMS, 2017).**

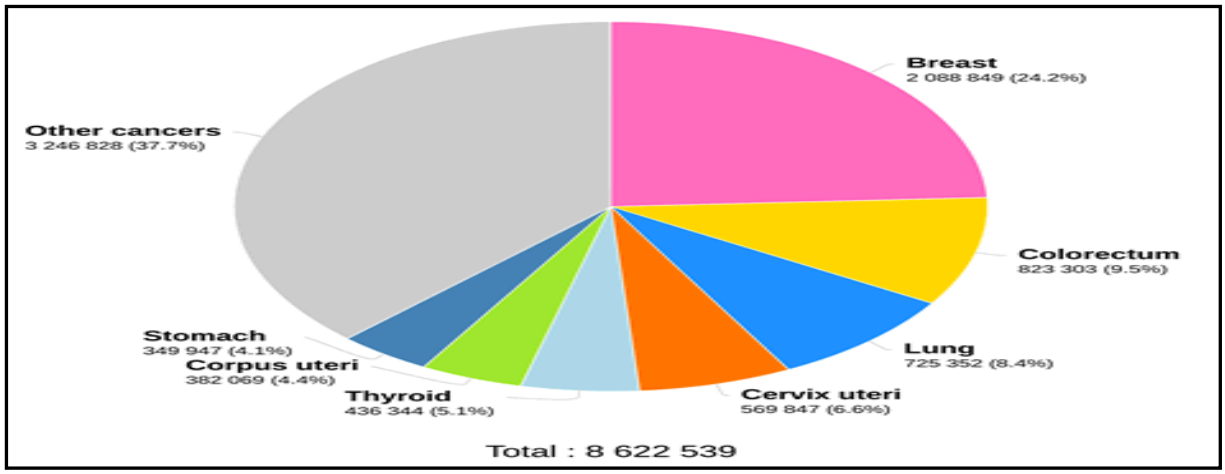
III.6.2. Mise en œuvre du programme de lutte contre le cancer du col de l'utérus

- ✓ Mettre en œuvre une stratégie d'éducation et de sensibilisation de la communauté.
- ✓ Fournir des services cliniques et assurer l'orientation des patientes vers des services de soins spécialises.
- ✓ Superviser le travail des agents de santé et organiser une formation sur place et la résolution des problèmes, le cas échéant.
- ✓ Faire un suivi et une évaluation de la performance et des réalisations du programme sur la base des indicateurs choisis.
- ✓ Modifier la stratégie en fonction des résultats du suivi et de l'évaluation **(OMS, 2017).**

Chapitre III:

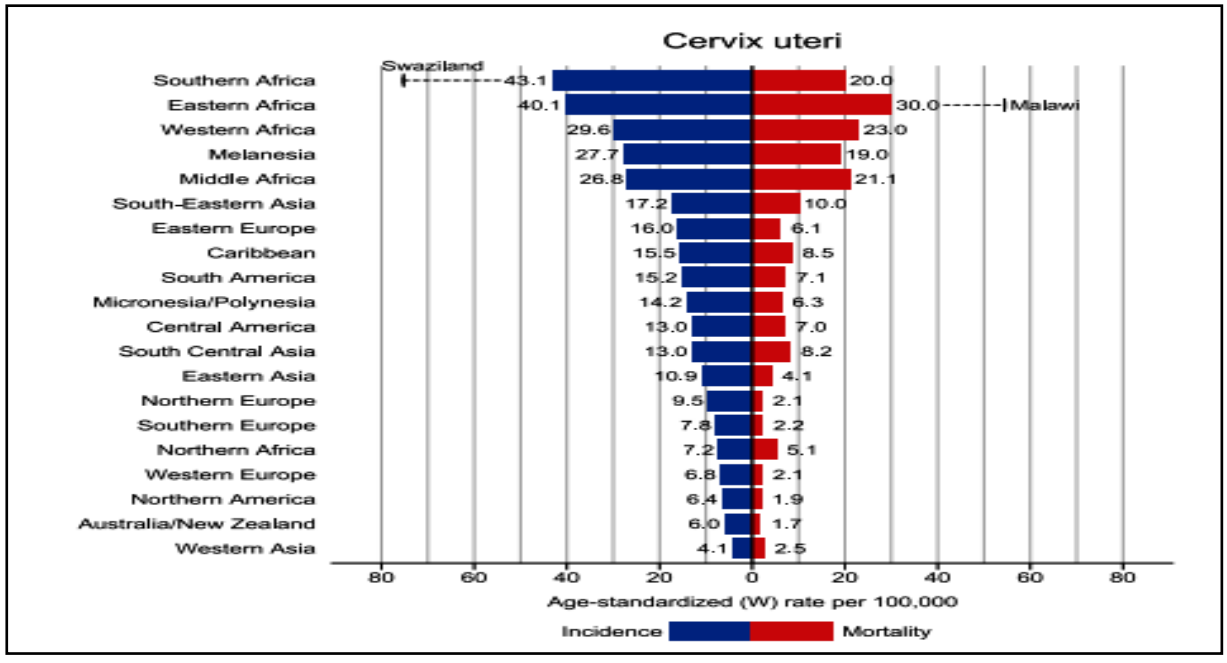
Épidémiologie du cancer du col de l'utérus dans le monde

À l'échelle mondiale, 569 847 nouveaux cas de cancer du col utérin et 311 665 décès dus au cancer du col utérin sont survenus en 2018, classant le cancer du col de l'utérus parmi les 10 principaux cancers en termes d'incidence et de mortalité au monde **(Ferlay et *al.*,2018).**Qui représente la quatrième tumeur maligne la plus fréquente chez la femme dans le monde après les cancers du sein, colorectal et du poumon**(Figure 17).**



Figure(17): La position de cancer du col utérin parmi la globale du cancer dans le monde**(Ferlayet *al.*,2018)**

Le taux d'incidence standardisé selon l'âge du cancer du col utérin est plus faible dans les pays développés, soit 5 pour 100 000 comparé à 8 pour 100 000 dans les pays en développement **(Figure 18).**



Figure(18): Diagramme à barres des taux d'incidence et de mortalité par région, normalisés selon l'âge, pour les cancers du col de l'utérus en 2018**(Ferlayet *al.*,2018).**

Les taux sont indiqués dans l'ordre décroissant du taux mondial (W) normalisé par âge, et les taux nationaux normalisés par âge les plus élevés pour l'incidence et la mortalité sont superposés.

De plus, le taux de décès standardisé du cancer du col utérin est également plus faible dans les pays développés, soit 2,2 pour 100 000 comparé à 4,3 pour 100 000 dans les pays en développement **(Fitzmaurice et *al.*,2015).**

Toutefois, il existe une grande inégalité dans la répartition de l'incidence entre les pays **(Figure 19)**. En fait, environ 85% des cancers du col de l'utérus sont enregistrés dans les pays en développement, où l'accès au dépistage et aux soins est totalement différent de celui des pays développés **(Bosch et *al.*, 2013; IARC, 2013).**

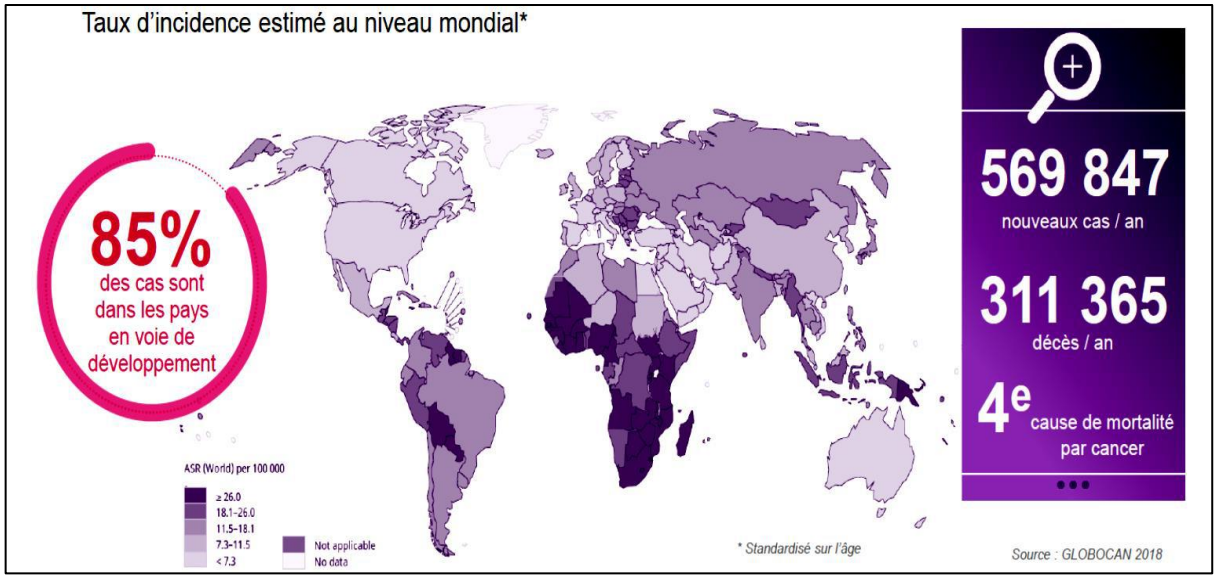


Figure (19): Taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérusau niveau mondial **(Ferlayet *al.*, 2018).**

Ce déséquilibre est principalement attribué à la mise en œuvre efficace et réussie de programmes de dépistage organisés du cancer du col utérin dans les pays développés, permettant un dépistage précoce et une prise en charge appropriée des lésions précancéreuses (**Peto et *al.*, 2004**), par contre la majorité des pays aux ressources limitées n'ont pas été en mesure de mettre en oeuvre efficacement ces programmes de dépistage pour diverses raisons, telles que le manque d'infrastructures adéquates, de main-d'oeuvre qualifiée et le manque de volonté politique. Les résultats du dépistage du cancer du col utérin dans l'enquête sur la santé dans le monde montrent que la couverture moyenne brute dans les pays en développement est de 45% et la couverture effective de 19%.Par exemple, plus de 90% des femmes au Malawi, en

Éthiopie et au Bangladesh ont déclaré ne jamais avoir passé d'examen pelvien **(Gakidouet *al.*,2008).**

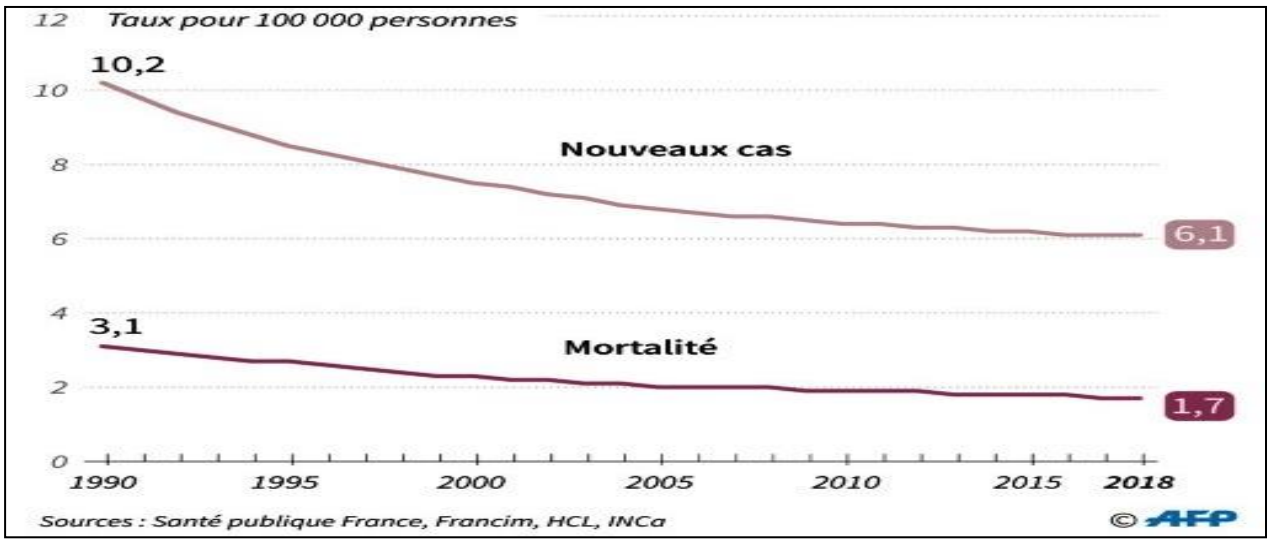
III.1. L'Europe

Cette pathologie occupe le 9ème rang des cancers féminins en termes d'incidence et le 12ème rang en termes de mortalité. Les pays d'Europe Centrale et de l'Est sont ceux ou` les taux d'incidence et de mortalité sont les plus élevés avec un taux d'incidence standardisé Monde de 20,0 pour 100 000 par an contre 8,5 en Europe de l'Ouest. Les taux de mortalité standardisés Monde sont respectivement de 8,1 et 2,9 pour 100 000 par an **(Ferlayet *al.*, 2018).**

III.1.1. La France

Avec environ 3 000 nouveaux cas et 1 100 décès par an, le cancer du col de l'utérus représente la 12ème cause de cancer et la 10ème cause de décès par cancer chez les femmes **(InVS, 2017).**

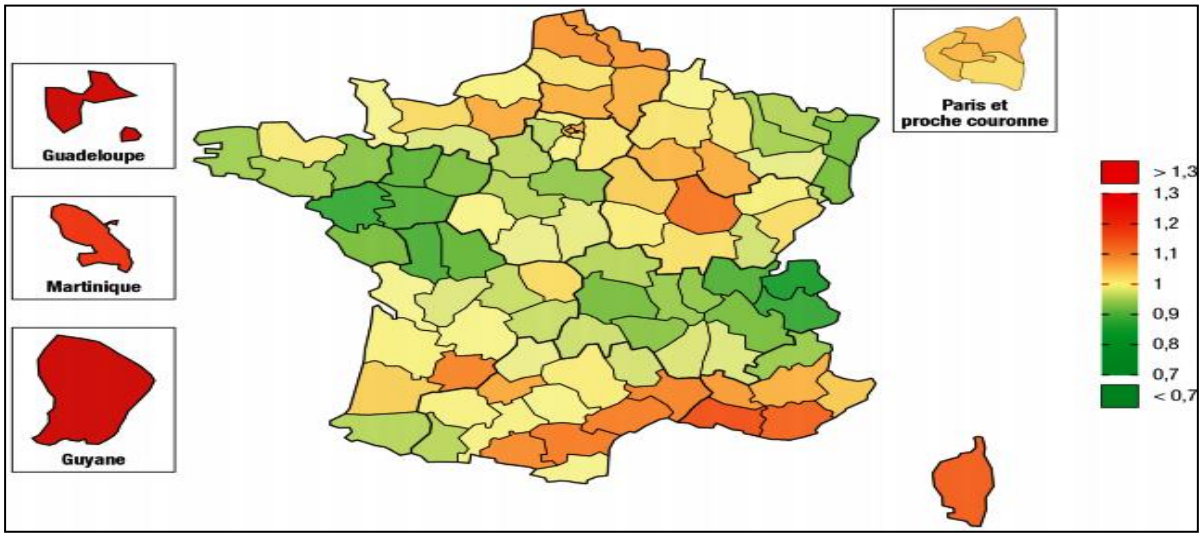
Le cancer du col de l'utérus a causé 1117 décès en France en 2018 et 2920 nouveaux cas ont été diagnostiqués. La mortalité et le nombre de nouveaux cas "n'ont cessé de diminuer depuis 1990", selon les résultats parus dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) de l'agence sanitaire Santé publique France **(Figure20)(Sanchez, 2019).**



Figure(20) : Taux de mortalité et nombre de nouveaux cas de cancer du col utérin (1990-2018)en France **(Sanchez, 2019).**

En 1990, le nombre de nouveaux cas par an était en effet proche de 4.000 et le taux de mortalité se montait à 3,1 pour 100.000, contre 1,7 pour 100.000 l'an dernier. Pour autant, dans les deux cas, cette baisse s'est ralentie depuis 2005.Par rapport à la moyenne nationale,

Le nombre de nouveaux cas est particulièrement élevé "sur le pourtour méditerranéen.A l'inverse, il est plutôt inférieur "dans les Pays de la Loire (Loire-Atlantique, Maine-et-Loire, Mayenne) et en Auvergne-Rhône-Alpes (Haute-Savoie, Savoie, Ain, Isère)". En outre-mer, le nombre de nouveaux cas annuel moyen est de 28 en Guadeloupe, 25 en Guyane et 26 en Martinique. Si on rapporte ce nombre de cas à la population, cela donne un taux supérieur à la métropole pour la Guadeloupe et la Guyane, et équivalent pour la Martinique **(Figure 21).**



Figure(21): Rapports standardisés d'incidence (SIR) du cancer du col de l'utérus lissés par département de France métropolitaine (2007-2016), et d'incidence observée en Guadeloupe (2008-2014), Martinique (2007-2014) et Guyane entre 2010et 2014**(Hamers et *al.*, 2018).**

Certains facteurs favorisent la persistance de l'infection par papillomavirus humain à haut risque oncogène, en particulier la précocité des rapports sexuels, la multiplicité des parte- naires, l'existence d'autres infections génitales, la multiparité, l'utilisation au long cours de contraceptifs oraux oestro-proges- tatifs, le tabagisme et un déficit immunitaire acquis (VIH, traitements immunosuppresseurs), mais aussi l'exposition in utero au diethylstilbestrol. Compte tenu de son évolution lente, de l'existence de tests de dépistage et de diagnostic acceptables et de stratégies disponibles de traitements efficaces pour les lésions précancéreuses et les cancers débutant, le cancer du col de l'utérus est particulièrement accessible au dépistage (**Woronoff et *al.*,2019)**

III.1.2. La suisse

- **L'incidence**

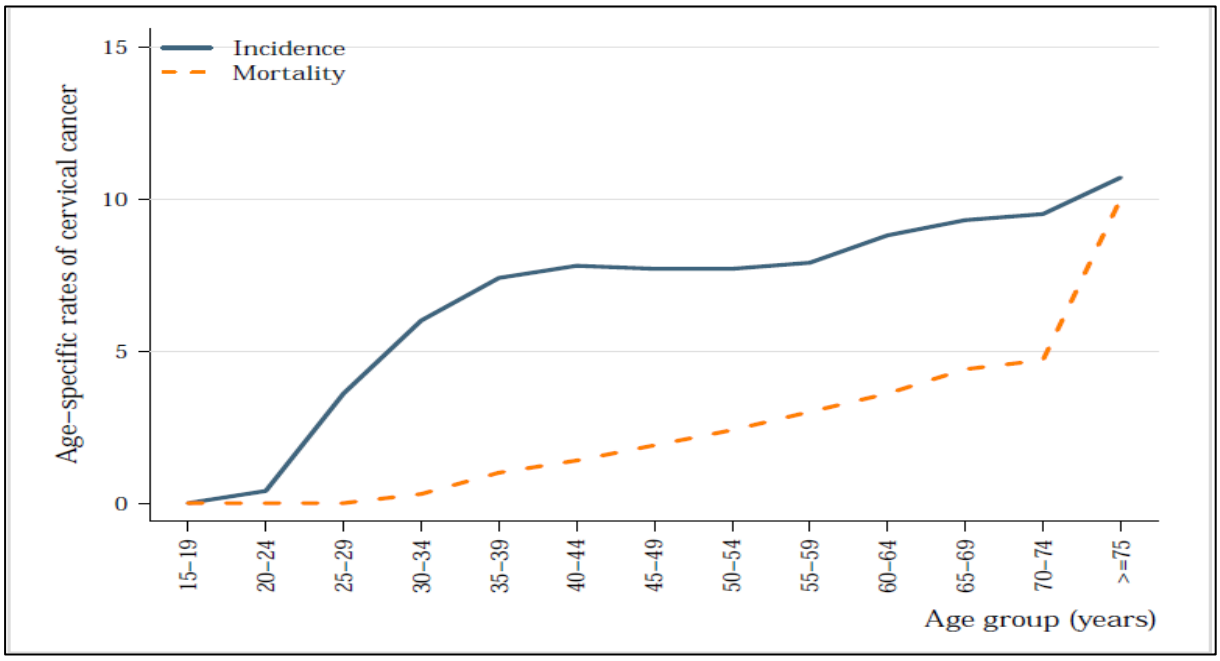
Environ 258 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus sont diagnostiqués chaque année dans laSuisse (estimations pour 2018).

- ✓ Le cancer du col de l'utérus se classe au 18e rang des causes de cancer féminin en Suisse.
- ➢ Le cancer du col de l'utérus est le 5ème cancer féminin le plus fréquent chez les femmes.

- **La mortalité**

Environ 104 décès par cancer du col de l'utérus surviennent chaque année dans la Suisse (estimations pour 2018).

- ✓ C'est la 19ème cause de décès par cancer chez les femmes en Suisse.
- ✓ Le cancer du col de l'utérus est la 6ème cause de décès par cancer chez les femmes **(Figure22)(Bruni et *al.*, 2019).**



Figure(22) : Comparaison des taux d'incidence et de mortalité par âge du cancer du col de l'utérus en Suisse **(Bruni et *al.*, 2019).**

La mise en place de la prévention du cancer du col de l'utérus au moyen du frottis de Papanicolaou (PAP test) a conduit à une diminution drastique des taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus .-Selon les statistiques de l'«International Agency for -Research on Cancer» (IARC) de 2012, la Suisse affiche un des taux d'incidence (4,2 pour 100 000) et de mortalité (1,6 pour 100 000) les plus faibles à travers le monde. Ces valeurs sont

comparables à celles de la Finlande, le pays qui dispose du programme organisé de dépistage du cancer du col de l'utérus le plus ancien. Toute-fois, des femmes décèdent toujours du cancer du col de l'utérus en Suisse; entre 2011–2015, au total 389 décès liés à ce cancer ont été recensés **(Raineri et *al.*, 2019).**

III.1.3.Bulgarie

- **L'incidence**

Environ 1 080 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus sont diagnostiqués chaque année en Bulgarie (estimations pour 2018).

- ✓ Le cancer du col de l'utérus se classe parmi les 4premières causes de cancer féminin en Bulgarie.
- ✓ Le cancer du col de l'utérus est le 2 èmecancer féminin le plus fréquent chez les femmes âgées15 à 44 ans en Bulgarie.

- **La mortalité**

Environ 475 décès par cancer du col de l'utérus surviennent chaque année en Bulgarie (estimations pour 2018).

- ✓ Le cancer du col de l'utérus se classe parmi la 5èmepremière cause de décès par cancer chez les femmesen Bulgarie.
- ✓ Le cancer du col de l'utérus est la première cause de décès par cancer chez les femmesâgés de 15 à 44 ans en Bulgarie (**Figure 23)(Bruni et *al.*, 2019).**

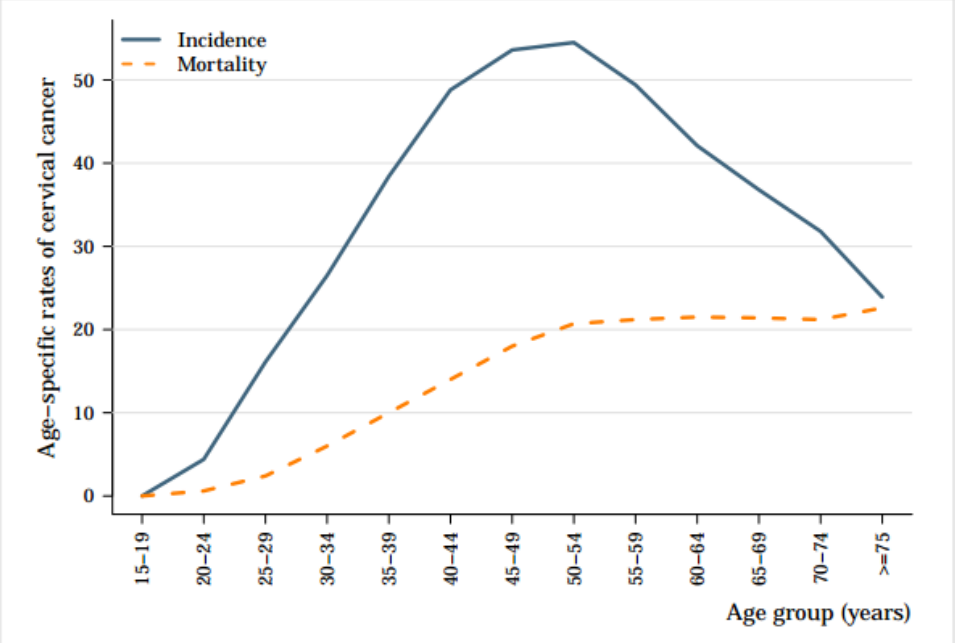


Figure (23): Comparaison des taux d'incidence et de mortalité par âge du cancer du col de l'utérus en Bulgarie (estimations pour 2018)**(Bruni et *al.*, 2019).**

III.1.4. Suède

- **L'incidence**

Environ 558 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus sont diagnostiqués chaque année en Suède (estimations pour 2018).

- ✓ Le cancer du col de l'utérus se classe parmi les 11premières causes de cancer féminin enSuède.
- ✓ Le cancer du col de l'utérus est le 3 ème cancer féminin le plus fréquent chez les femmes âgées15 à 44 ans en Suède.

- **La mortalité**

Environ 222 décès par cancer du col de l'utérus surviennent chaque année en Suède (estimations pour 2018).

- ✓ Le cancer du col de l'utérus se classe parmi les 14premières causes de cancer féminindécès en Suède.
- ✓ Le cancer du col de l'utérus est la 2 èmecause de décès par cancer chez les femmesâgés de 15 à 44 ans en Suède**(Figure 24)(Bruni et *al.*, 2019).**

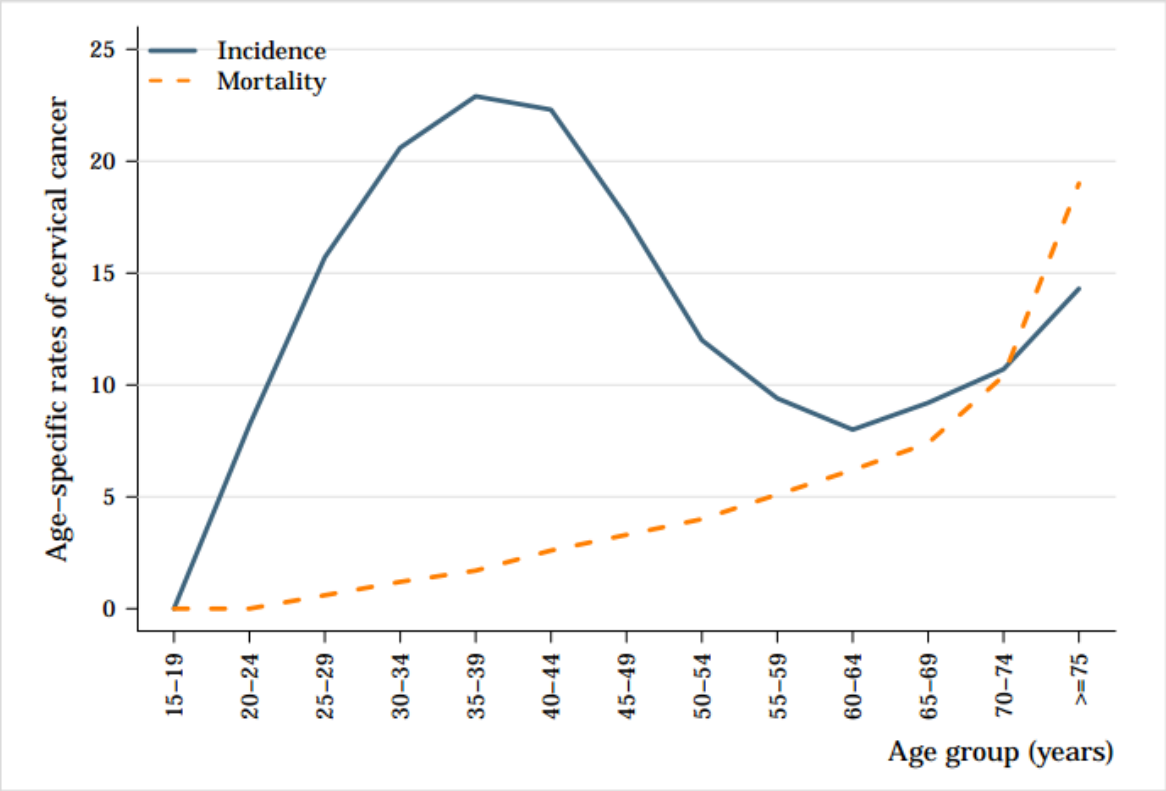
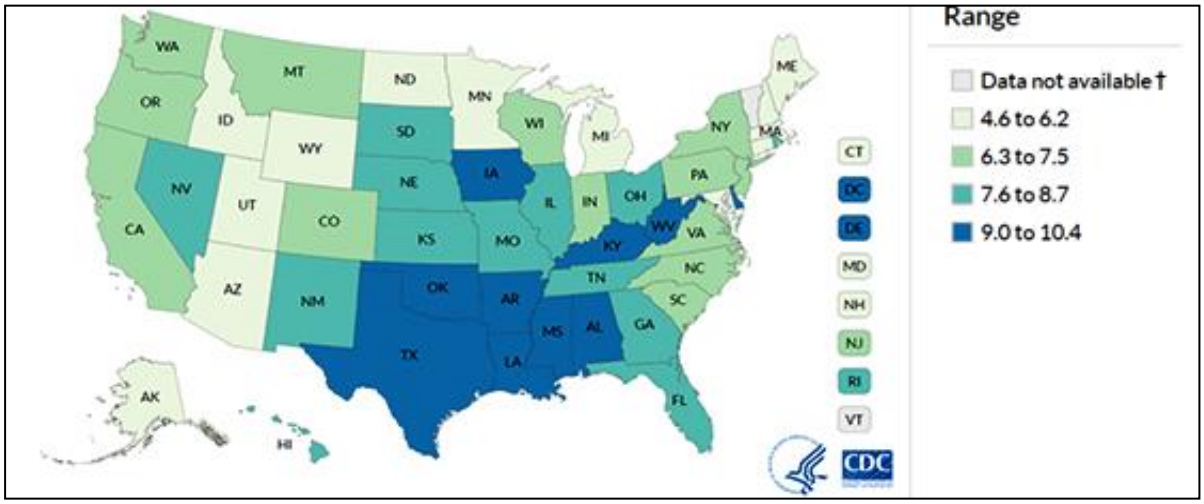


Figure (24): Comparaison des taux d'incidence et de mortalité par âge du cancer du col de l'utérus en Suède (estimations pour 2018)**(Bruni et *al.*, 2019).**

III.2.l'Amérique

III.2.1.L'États-Unis

L'American Cancer Society estime que plus de 13 000 nouveaux cas de cancer invasif du col de l'utérus seront diagnostiqués chez les femmes américaines en 2018 **(Figure 25),** avec plus de 4 000 personnes mourant de la maladie ; toutefois, l'incidence du cancer du col de l'utérus et le risque de décès varient considérablement d'un État à l'autre, en grande partie en raison de facteurs socio-économiques et des ressources disponibles. Le cancer du col de l'utérus est le plus souvent diagnostiqué chez les femmes âgées de 35 à 44 ans, les femmes de moins de 20 ans étant rarement touchées. Le risque s'étend à un âge plus avancé, et plus de 15 % des cancers du col de l'utérus sont diagnostiqués chez les femmes de plus de 65 ans **(KSCC, 2018 ; Ccrs, 2018)**



Figure(25): taux d'incidence de cancer du colutérin aux États-Unis en 2014**(KSCC**, **2018 ; Ccrs, 2018).**

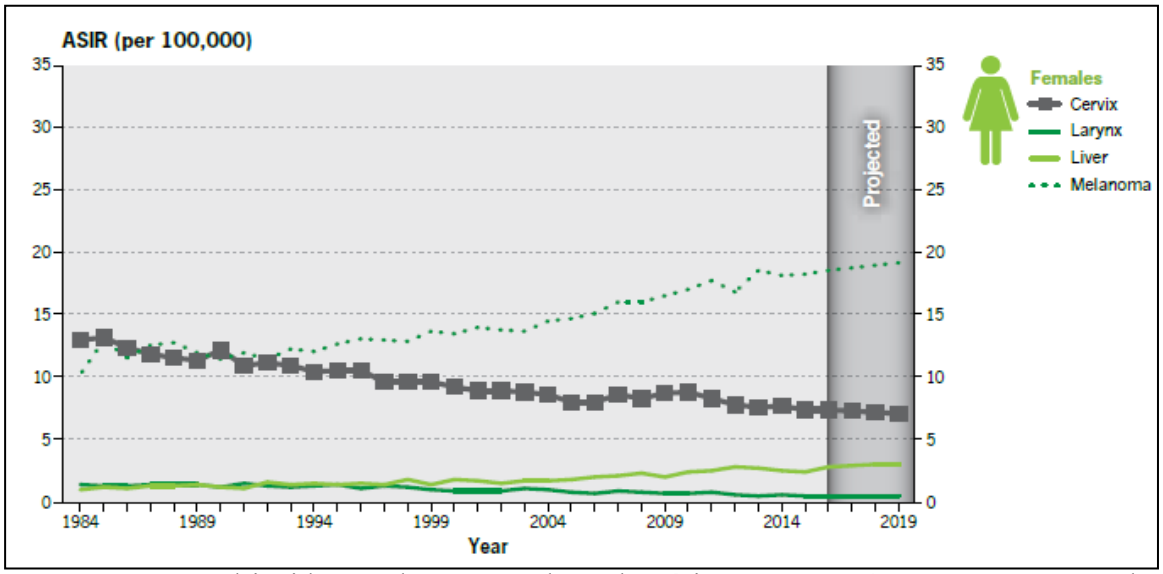
En 2020, on estime que 13 800 cas de cancer invasif du col de l'utérus seront diagnostiqués et qu'environ 4 290 décès surviendront aux États-Unis. Le taux de mortalité lié au cancer du col de l'utérus a également diminué de plus de moitié depuis le milieu des années 70, grâce à la baisse de l'incidence et à la détection précoce du cancer par le dépistage.

Les facteurs de risque : Presque tous les cancers du col de l'utérus sont causés par une infection persistante par certains types de virus du papillome humain (VPH). Les infections par le HPV sont courantes chez les femmes en bonne santé et ne provoquent que rarement un cancer du col de l'utérus. Bien que les femmes qui commencent à avoir des relations sexuelles à un âge précoce ou qui ont eu de nombreux partenaires sexuels courent un risque accru d'infection par le HPV et de cancer du col de l'utérus, une femme peut être

infectée par le HPV même si elle n'a eu qu'un seul partenaire sexuel. Plusieurs facteurs sont connus pour augmenter le risque d'infection persistante par le HPV et de progression vers le cancer, notamment un système immunitaire affaibli, un nombre élevé d'accouchements et le tabagisme. L'utilisation à long terme de contraceptifs oraux est également associée à un risque accru qui diminue progressivement après l'arrêt du traitement **(American Cancer Society, 2020).**

III.2.2. Canada

Le taux d'incidence du cancer du col de l'utérus a diminué au Canada entre 1984 et 2006, d'environ 2,1 % par an. Il s'est ensuite stabilisé pendant plusieurs années avant de diminuer à nouveau de 2010 à 2015 à environ -3,3 % par an **(Figure 26)**



Figure(26): Taux d'incidence de cancer du col utérin entre 1984 et 2019 au canada en comparant avec autres cancers **(Canadian Cancer Statistics, 2019).**

La diminution du taux d'incidence du cancer du col de l'utérus est en grande partie due au dépistage systématique par le test Pap, qui permet de détecter des lésions précancéreuses pouvant être traitées avant qu'elles ne se transforment en cancer du col de l'utérus invasif qui peut trouver des lésions précancéreuses pouvant être traitées avant qu'elles ne se transforment en cancer invasif du col de l'utérus. Chaque province canadienne (à l'exception du Québec) dispose d'un programme organisé de dépistage du cancer du col de l'utérus. Les lignes directrices actuelles recommandent un dépistage tous les deux ou trois ans, à partir de 21 ou 25 ans jusqu'à 65 ou 70 ans. Dans les années à venir, l'incidence du cancer du col de l'utérus devrait encore diminuer à mesure que les effets de la vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) se feront sentir **(Canadian Cancer Statistics, 2019).**

III.2.3.Bolivie

- **L'incidence**

Environ 1 949 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus sont diagnostiqués chaque année en Bolivie (estimations pour 2018).

- ✓ Le cancer du col de l'utérus est classé comme la première cause de cancer féminin en Bolivie.
- ✓ Le cancer du col de l'utérus est le 1ercancer féminin le plus fréquent chez les femmes âgées15 à 44 ans en Bolivie.

- **La mortalité**

Environ 1 022 décès par cancer du col de l'utérus surviennent chaque année en Bolivie (estimations pour 2018).

- ✓ Le cancer du col de l'utérus est classé comme lapremière cause de décès par cancer chez les femmesen Bolivie.
- ✓ Le cancer du col de l'utérus est lapremière cause de décès par cancer chez les femmes âgés de 15 à 44 ans en Bolivie**(Figure 27)(Bruni et *al.*, 2019)**.

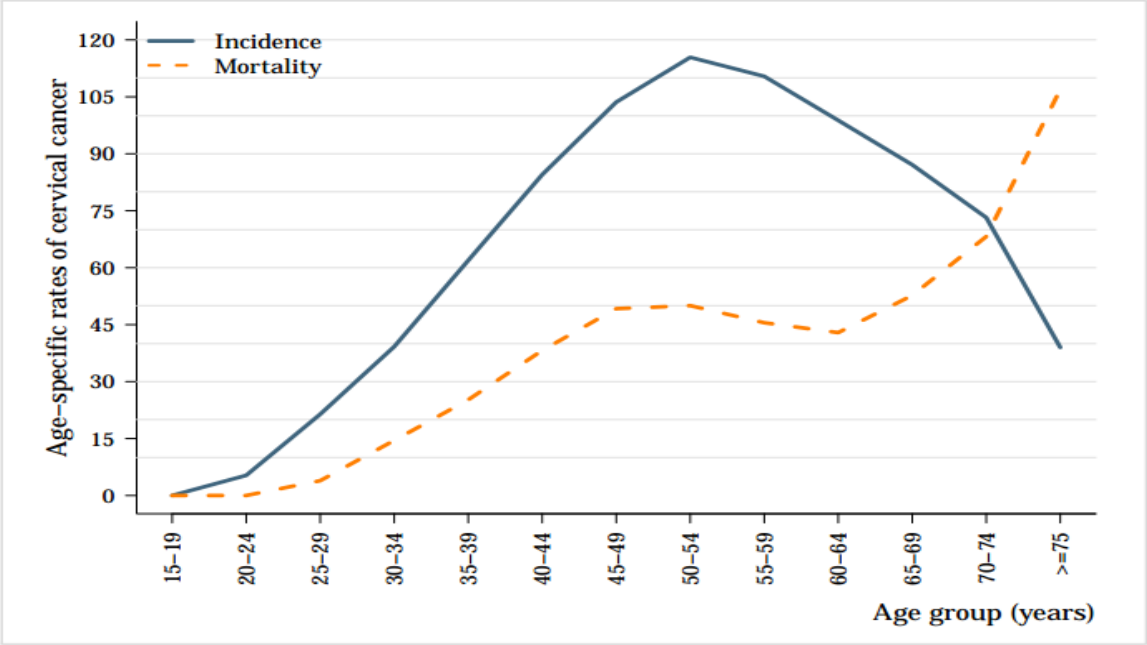


Figure (27): Comparaison des taux d'incidence et de mortalité par âge du cancer du col de l'utérus en Bolivie (estimationspour 2018)**(Bruni et *al.*, 2019).**

III.2.4.Guyane

- **L'incidence**

Environ 124 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus sont diagnostiqués chaque année enGuyane (estimations pour 2018).

- ✓ Le cancer du col de l'utérus est classé comme le 2ème cause de cancer féminin en Guyane.
- ✓ Le cancer du col de l'utérus est le 2ème cancer féminin le plus fréquent chez les femmes âgées15 à 44 ans en Guyane**.**

- **La mortalité**

Environ 64 décès par cancer du col de l'utérus surviennent chaque année au Guyana (estimations pour 2018).

- ✓ Le cancer du col de l'utérus est classé comme le 1ercause de décès par cancer chez les femmesen Guyane.
- ✓ Le cancer du col de l'utérus est la 1èrecause de décès par cancer chez les femmesâgés de 15 à 44 ans en Guyane**(Figure 28)(Bruni et *al.*, 2019).**

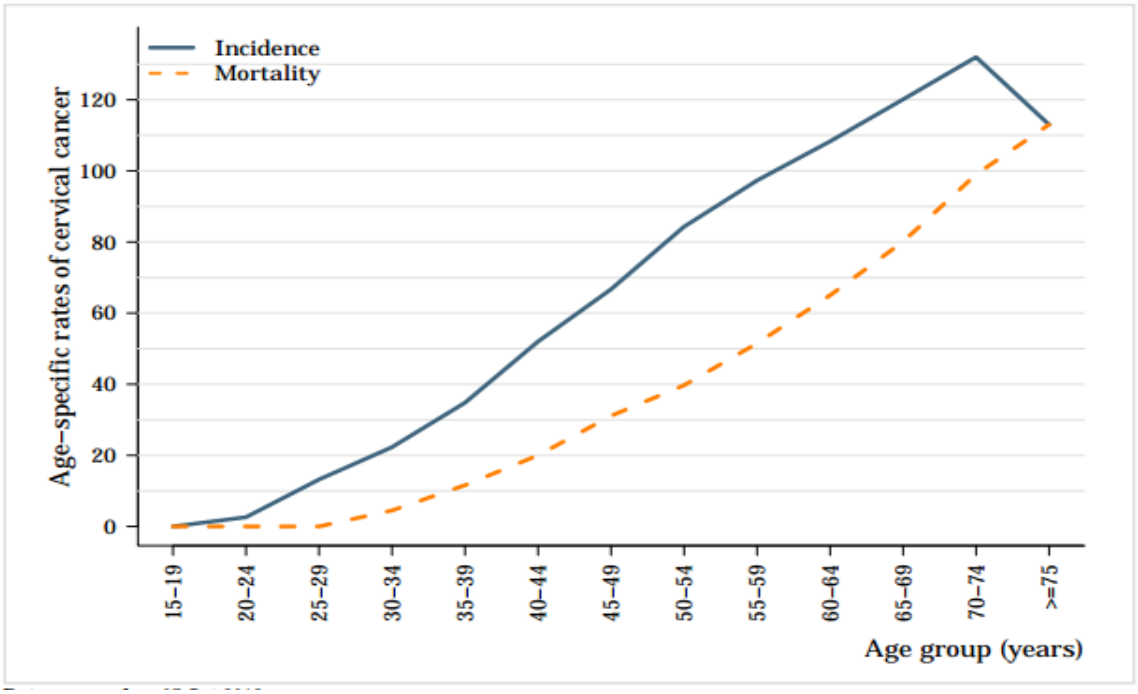


Figure (28): Comparaison des taux d'incidence et de mortalité par âge du cancer du col de l'utérus au Guyana (estimations pour 2018)**(Bruni et *al.*, 2019).**

III.3. L'Asie

La mortalité par le cancer du col de l'utérus varie à l'intérieur des pays à faibles ou moyens revenus allant de 1,6 pour 100 000 femmes en Asie occidentale **(Ferlay et *al.*,2015).**

III.3.1.L'Inde

Le cancer du col utérin est le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes en Inde. En Inde, 96 922 nouveaux cas et 60 078 décès dus au cancer du col de l'utérus ont été signalés en 2018 **(Bray et *al.*, 2018).**Dont les96 % des nouveaux cas de cancer du col de l'utérus ont été signalés en 2018, et 60 % des décès dus à ce cancer ont été enregistrés en 2018 **(Figure 29)**.Il a été démontré que les HPV sont puissants pour développer l'oncogénicité. Le lien entre l'infection par le HPV et le cancer du col de l'utérus a été suggéré pour la première fois dans les années 1970**(Zur Hausen, 1999).**

Cependant, peu d'études menées en Inde ont fait état d'une prévalence variable (15-85%) de l'infection par l' HPV chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus (**Chatterjee et *al.*,2016).**

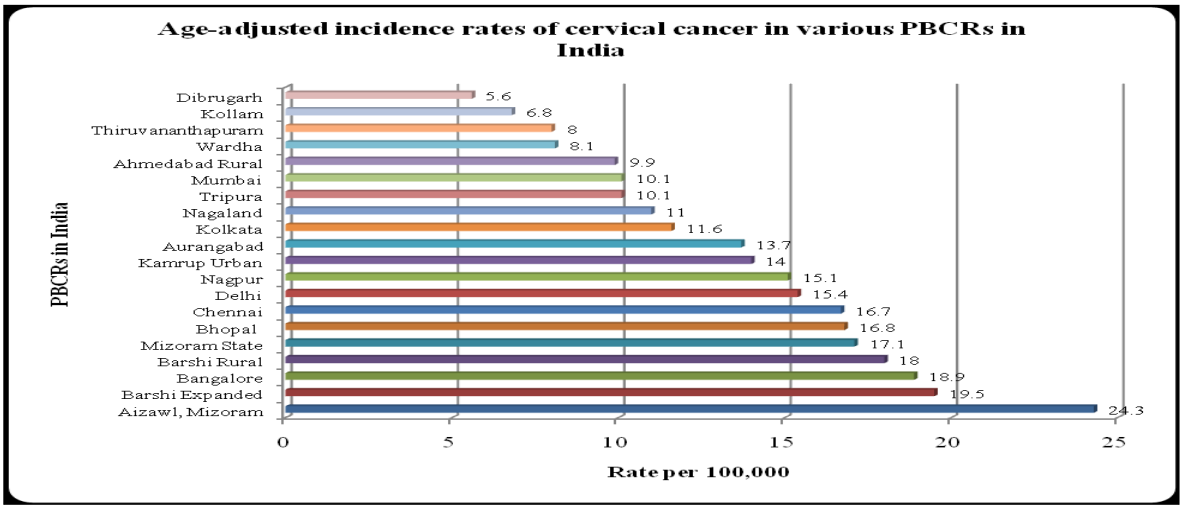


Figure (29): Taux d'incidence du cancer du col de l'utérus ajusté à l'âge (taux pour 100 000) dans lesdifférents registres du cancer basés sur la population en Inde(**Chatterjeeet *al.*,2016).**

III.3.2.La République de Corée

Le cancer est la principale cause de décès en République de Corée (ci-après également appelée la Corée) et était responsable de 28,1 % de tous les décès en 2017. En Corée, plus de 277 000 nouveaux cas de cancer et plus de 86 000 nouveaux décès par cancer sont signalés chaque année (estimations pour 2018). L'infection par le papillomavirus humain (HPV) est un facteur important de morbidité et de mortalité liées au cancer dans le pays, représentant 11,3 % des nouveaux cas de cancer liés à une infection et 6,0 % des décès par cancer liés à une infection en 2007**(Kim et *al.*, 2019).**

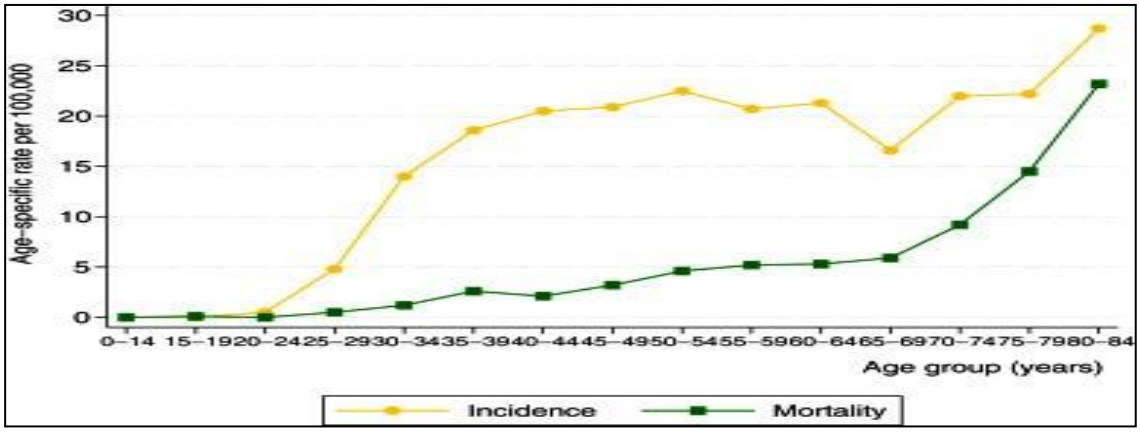


Figure **(30)**: Taux d'incidence et de mortalité par âge du cancer du col de l'utérus en République de Corée, en 2015**(Kim et *al.*,2019)**

L'incidence du cancer du col de l'utérus par âge augmente uniformément avec l'âge en Corée, avec 74,8 % des cas signalés chez les femmes âgées de 30 à 64 ans en 2015 .En revanche, bien que la mortalité par cancer du col de l'utérus augmente avec l'âge, le pic de mortalité est observé chez les femmes de plus de 50 ans (80,0 % des cas en 2015) **(Figure 30).**

III.3.3.La Fédération de Russie

- **L'incidence**

Environ 18 164 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus sont diagnostiqués chaque année dans la Fédération de Russie (estimations pour 2018).

- ✓ Le cancer du col de l'utérus se classe au quatrième rang des causes de cancer féminin dans la Fédération de Russie.
- ✓ Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer féminin le plus fréquent chez les femmes âgées de 15 à 44 ans dans la Fédération de Russie**(Bruni et *al.*, 2019).**

- **La mortalité**

Environ 7 579 décès par cancer du col de l'utérus surviennent chaque année dans la Fédération de Russie (estimations pour 2018). Qui occupe la 8ème cause de décès par cancer chez les femmes. Et considérer commela première cause de décès par cancer chez les femmes âgées de 15 à 44 ans dans la Fédération de Russie**(Bruni et *al.*, 2019).**

En termes d'incidence, la fédération du Russie occupe la 5ème position après Romania, Moldavie, Bulgarie et Ukraine**(Figure 31).**

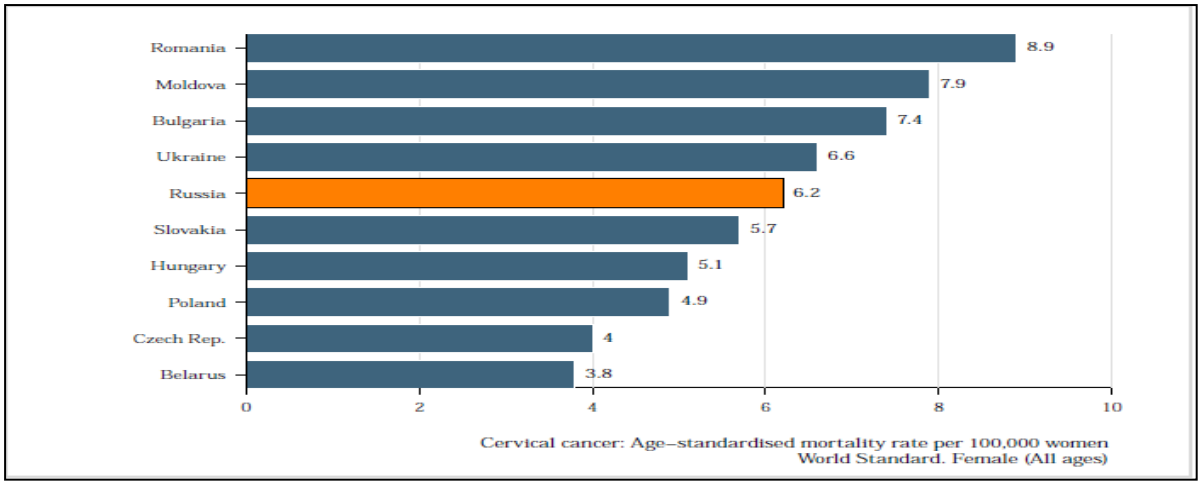


Figure (31): Comparaison des taux de mortalité par cancer du col utérin normalisés selon l'âge dans la Fédération de Russie et dans les pays de la région**(Bruni et *al.*, 2019).**

III.3.4.Le Viêt Nam

- **L'incidence**

Il y'a 4 177 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus sont diagnostiqués chaque année au Viêt Nam (estimations pour 2018). Se classe au 7ème rang des causes de cancer chez les femmes au Viêt Nam. Le cancer du col de l'utérus est le troisième cancer féminin le plus fréquent chez les femmes âgées de 15 à 44 ans au Viêt Nam.

- **La mortalité :**

Environ 2 420 décèspar cancer du col de l'utérus surviennent chaque année au Viêt Nam (estimations pour 2018). Le cancer du col de l'utérus se classe au cinquième rang des causes de décès par cancer chez les femmes au Viêt Nam. Le cancer du col de l'utérus est la 7ème cause de décès par cancer chez les femmes âgées de 15 à 44 ans au Viêt Nam**(figure 32)(Bruni et *al.*, 2019).**

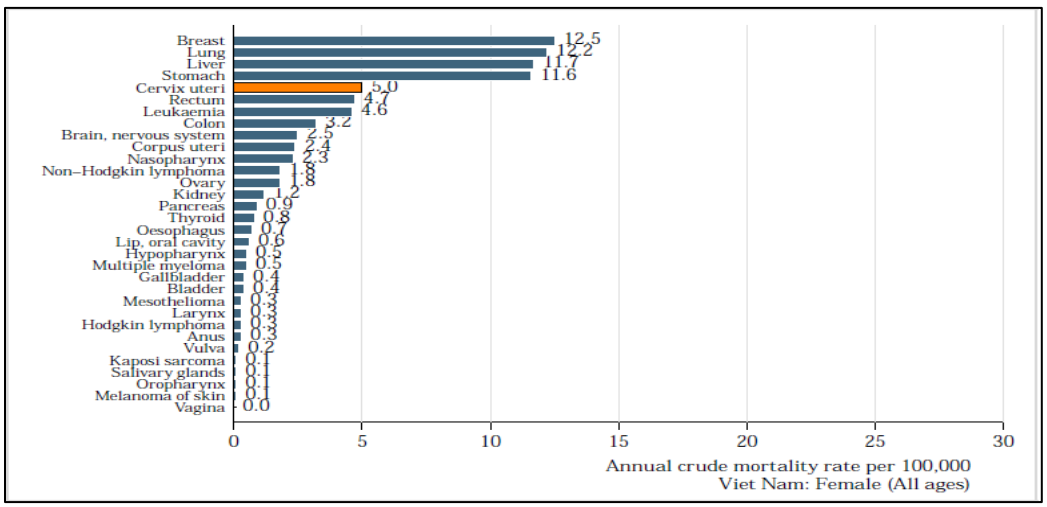


Figure (32): Comparaison de la mortalité du cancer du col utérin aux autres cancers chez les femmes de tous âges dans le Viêt Nam**(Bruni et *al.*, 2019).**

III.4.Océanie

L'Océanie compte une population estimée à 15,6 millions de femmes âgées de 15 ans et plus qui risquent de développer un cancer du col de l'utérus. Les estimations actuelles indiquent que chaque année, 2 456 femmes sont diagnostiquées avec un cancer du col de l'utérus et 1 268 en meurent. Le cancer du col de l'utérus se classe au neuvième rang des cancers les plus fréquents chez les femmes en Océanie **Tableau (4).**

Tableau (4): Données épidémiologique pour les quartes régions Océaniques **(Bruni et *al.*, 2019).**

Population	Oceania	Australia & New Zealand	Melanesia	Micronesia	Polynesia
Women at risk for cervical cancer (Female population aged >=15 yrs) in millions	15.6	12.0	3.2	0.2	0.2
Burden of cervical cancer					
Annual number of new cervical cancer cases	2,456	1,114	1,254	51	10
Standardised incidence rates per 100,000 population	10.2	6.0	27.7	18.6	12.6
Annual number of cervical cancer deaths	1,268	403	825	-	6
Standardised mortality rates per 100,000 population	4.8	1.7	19.0	-	7.5

En termes d'incidence la Mélanésie occupe la première position ensuite la Micronisie, Polynésie et l'Australie**(Figure 33)**.

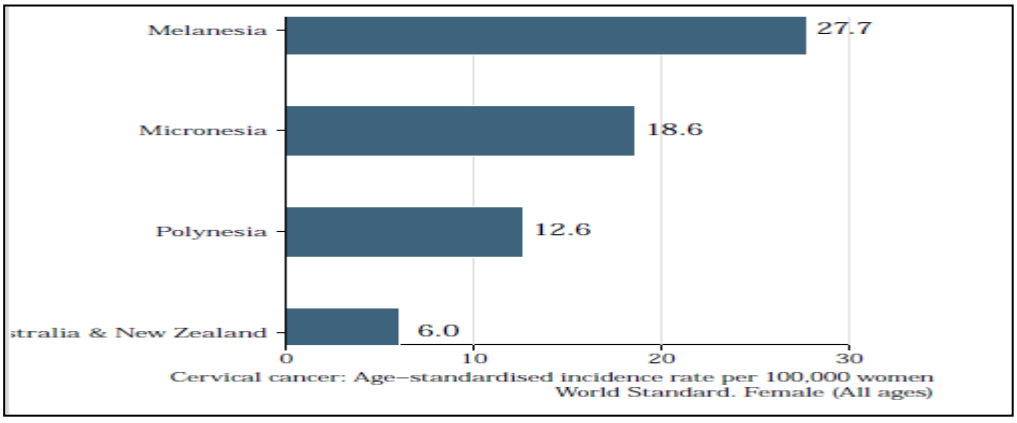


Figure (33): Taux d'incidence standardisés par âge du cancer du col de l'utérus dans les régions d'Océanie (estimations pour 2018)**(Bruni et *al.*, 2019).**

En termes de mortalité aussi Mélanésie en première position ensuite Polynésie en deuxième position puis l'Australie avec aucun cas de décès en Micronésie (**Figure 34).**

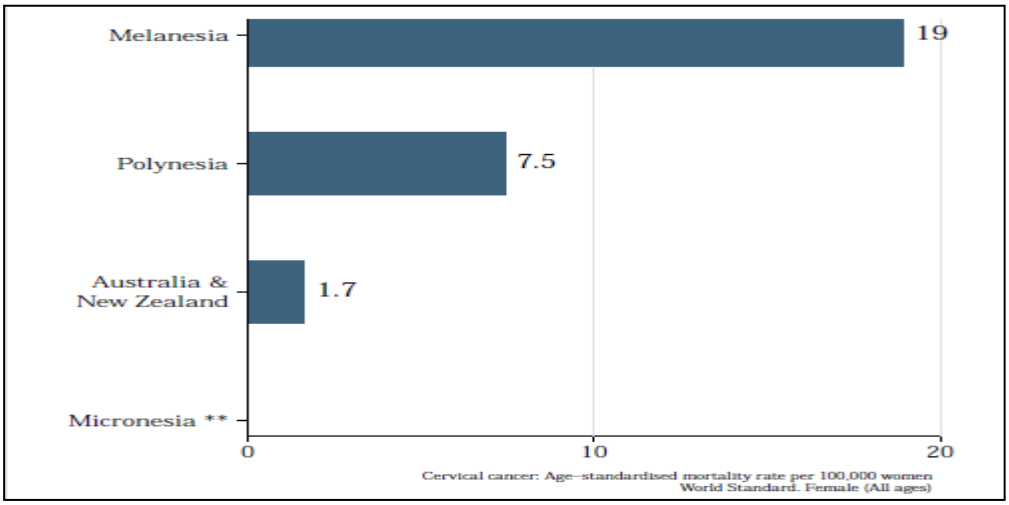


Figure (34): Taux de mortalité par âge (TSA) du cancer du col de l'utérus dans les régions océaniennes **(Bruni et *al.*, 2019).**

Facteurs de risque

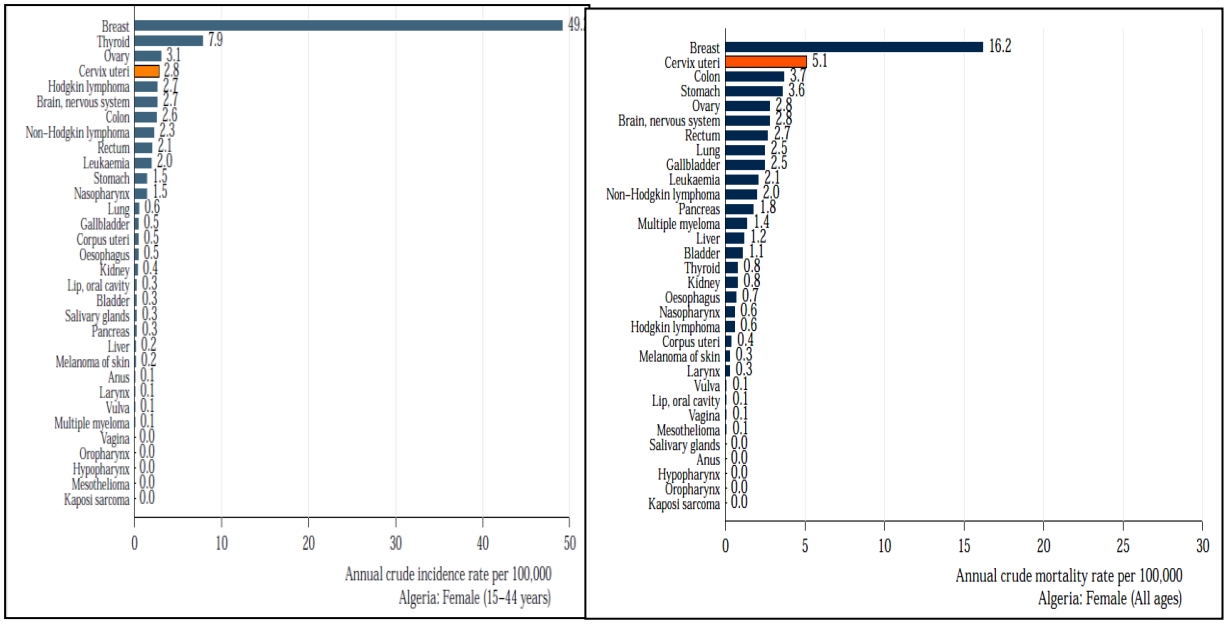
La prévalence du tabagisme, la parité (fertilité), l'utilisation de contraceptifs oraux et le VIH en Océanie sont présentés.

III.5.L'Afrique

Principalement en Afrique subsaharienne, le cancer du col de l'utérus est devenu de plus en plus fréquent au cours des deux dernières décennies, avec plus de 75 000 cas diagnostiqués en 2013 et près de 50 000 décès liés à cette maladie au cours de la même année **(De Vuyst et *al.*,2013).**

III.5.1.L'Algérie

Selon l'enquête nationale menée par l'Institut National de la Santé Publique en 2002, l'Algérie a recensé 2112 cas représentant 10,5% des cancers féminins et une incidence brute de 10 à 20 pour 100000 femmes **(Hammouda et *al.*, 2005).**Ainsi, cette pathologie est classée au deuxième rang après le cancer du sein durant cette période **(Figure 35)**.



Figure(35): Comparaison de l'incidence et de mortalité du cancer du col utérin aux autres cancers chez les femmes de tous âges en Algérie 2018**(Bruni et *al.*, 2019).**

En 2014, l'Algérie est classée quatrième parmi les pays Arabes **(figure 36)** en terme de prévalence de ce cancer.

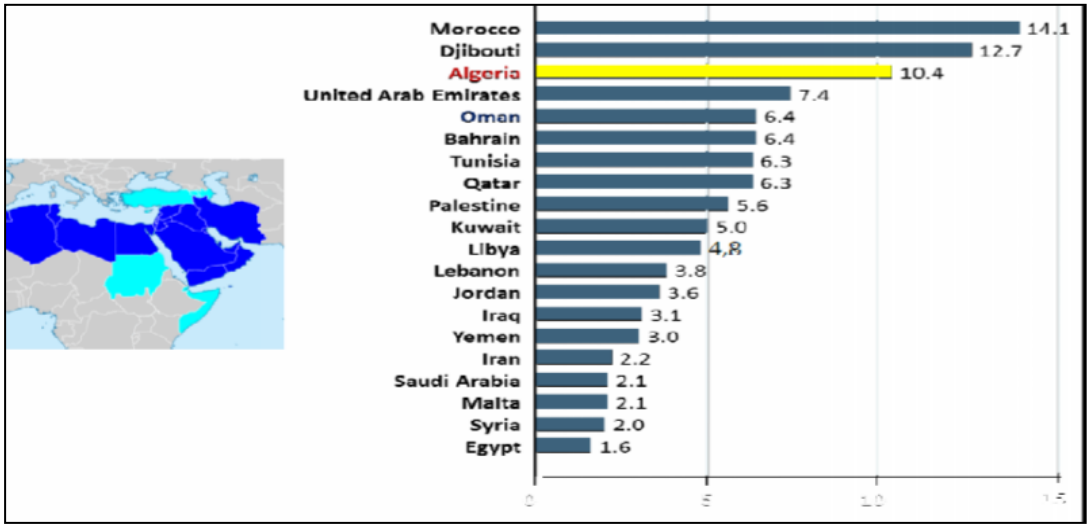


Figure (36): Données d'incidence du cancer du col utérin dans la région MENA (Meadlle East and North Arica) **(Ferlay et *al.*, 2010)**

Donc en Algérie ; le cancer du col de l'utérus se développe si fort qu'il arrive en deuxième position après celui du sein. En matière de prévalence 3 000 nouveaux cas sont enregistrés chaque année et quatre femmes décèdent chaque jour. La prévalence de ce cancer féminin serait de 9 Algériennes sur 100 000, soit 1 600 nouveaux cas par an. L'Algérie figure parmi les pays à prévalence moyenne du cancer du col de l'utérus **(Figure 37).** Les oncologues

et gynécologues s'accordent toutefois à dire que 80 à 90% des cas consultent à un stade très avancé de la maladie **(M.S.P.R.H, 2018).**

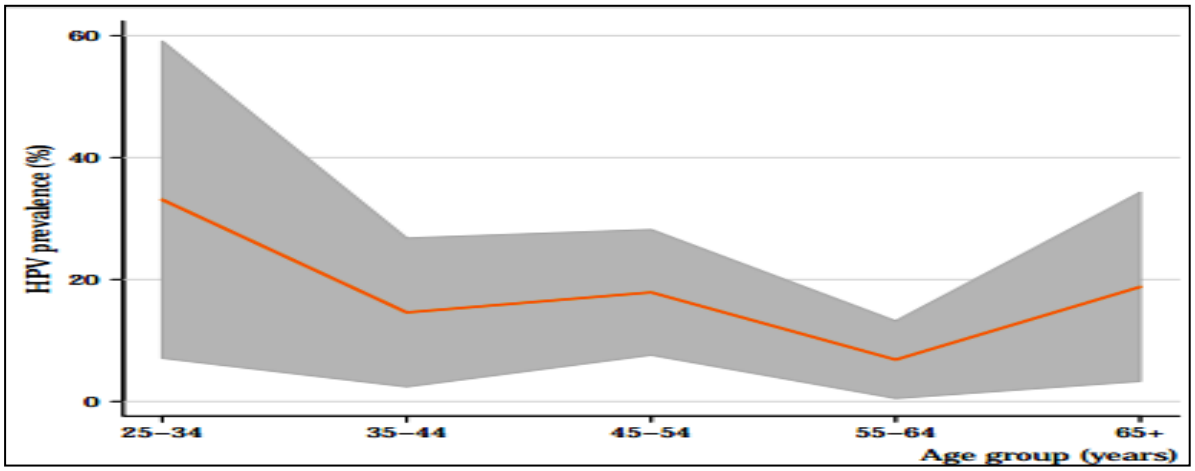


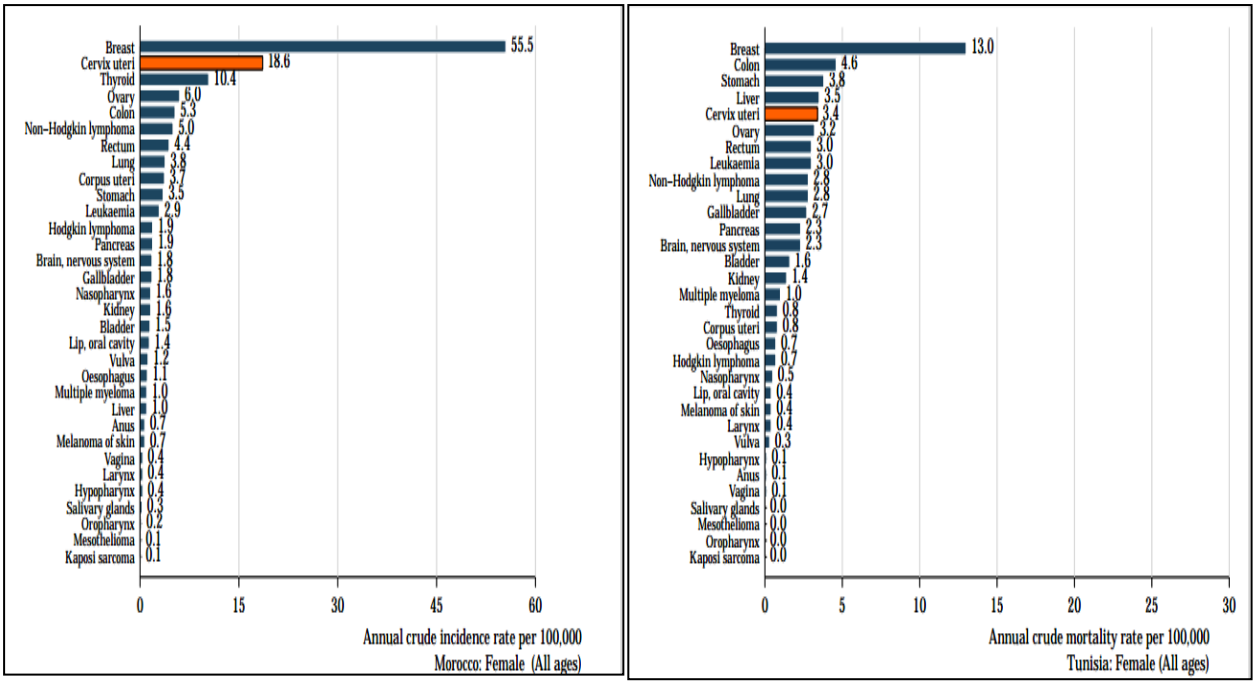
Figure (37): Prévalence brute du HPV par âge (%) et intervalle de confiance à 95% chez les femmes dont la cytologie cervicale est normale en Algérie **(Hammouda et *al.*,2005).**

La prévalence relativement élevée des cas en Algérie serait due à plusieurs facteurs telles que :Le manque de dépistage serait la cause principale. Plus de la moitié des femmes algériennes découvrent leur cancer trop tardivement, à un stade avancé de la maladie, lorsque le cancer a déjà gagné tout l'appareil génital ou plus. Dans ce cas le taux de survie diminue de 80%.Lorsque le cancer du col affecte les femmes dans leur jeunesse, il peut avoir des conséquences catastrophiques avec un coût humain, social et économique très élevé.

III.5.2.Le Maroc

Environ 3 388 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus sont diagnostiqués chaque année au Maroc. (Estimations pour 2018).

- ✓ Le cancer du col de l'utérus est la 2ème cause de cancer chez la femme au Maroc.
- ✓ Le cancer du col de l'utérus est le 3ème cancer féminin le plus fréquent chez les femmes âgées de 15 à 44 ans au Maroc**(Figure 38)(Bruniet *al.*,2019).**



Figure(38): Comparaison de l'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus par rapport aux autres cancers chez les femmes de tous âges au Maroc en 2018 **(Bruni et *al.*, 2019).**

En effet, selon les professionnels de santé et en l'absence d'un registre national des cancers au Maroc, l'incidence devrait être encore plus importante étant donné que les cas recensés ont été limités à quelques centres d'oncologie **(Alhamanyet *al.*, 2010).**

Facteurs de risque du cancer du col de l'utérus au Maroc

L'infection persistante à HPV-HR est la cause nécessaire, mais non suffisante, dans la genèse et le développement du CCU. Des cofacteurs augmentent le risque d'infections virales et par conséquent favorisent le développement du CCU. Certains ont été identifiés chez les femmes marocaines: la multiplicité des partenaires sexuels, la multiparité, l'utilisation de contraceptifs oraux, une grossesse à un âge précoce, l'immunodéficience et le tabac. Ces données sont conformes à celles publiées dans le rapport ICO/IARC. D'autres cofacteurs ont aussi été rapportés : le faible niveau d'instruction, les infections sexuellement transmissibles (IST), l'âge précoce au moment du mariage, le niveau socioéconomique bas et le manque d'hygiène génitale **(Belglaiaa, 2019).**

III.5.3.Tunisie

Environ 285 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus sont diagnostiqués chaque année en Tunisie (estimations pour 2018). Le cancer du col de l'utérus se classe au 4ème rang des causes de cancer chez la femme en Tunisie. Qui occupe le 9ème cancer féminin le plus fréquent chez les femmes âgées de 15 à 44 ans en Tunisie.

Environ 199 décès par cancer du col de l'utérus surviennent chaque année en Tunisie (estimations pour 2018). Le cancer du col de l'utérus se classe au 5ème rang des causes de décès par cancer chez les femmes en Tunisie. Le cancer du col de l'utérus est la 12 cause de décès par cancer chez les femmes **(Figure 39) (Bruni et *al.*, 2019).**

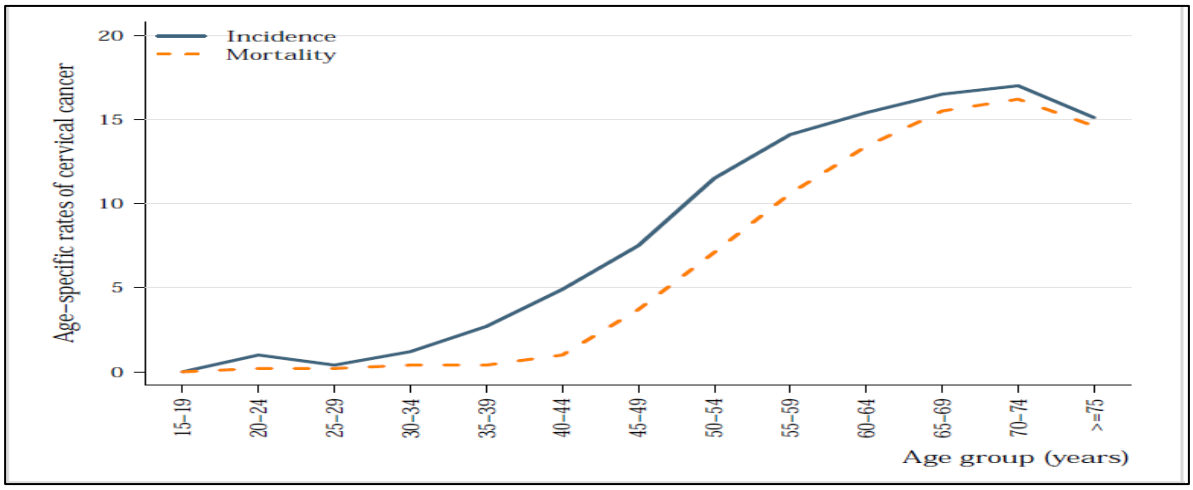


Figure (39): Comparison of age-specific cervical cancer incidence and mortality rates in Tunisia**(Bruni et *al.*, 2019).**

La faible incidence du cancer du col utérin en Tunisie est bien documentée et a été attribuée à la monogamie et au respect de l'âge légal du mariage (17 ans) **(ALSC, 2011).**

III.5.4.L'Afrique du Sud

- **L'incidence**

Environ 12 983 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus sont diagnostiqués chaque année en Afrique du Sud (estimations pour 2018).

- ✓ Le cancer du col de l'utérus est classé comme le 2ème cause de cancer féminin en L'Afrique du Sud.
- ✓ Le cancer du col de l'utérus est le 1er cancer féminin le plus fréquent chez les femmes âgées15 à 44 ans en Afrique du Sud **(Bruni et *al.*, 2019).**

- **La mortalité**

Environ 5 595 décès par cancer du col de l'utérus surviennent chaque année en Afrique du Sud (estimations pour 2018).

- ✓ Le cancer du col de l'utérus est classé comme la première cause de décès par cancer chez les femmesen Afrique du Sud.

✓ Le cancer du col de l'utérus est la première cause de décès par cancer chez les femmes âgés de 15 à 44 ans en Afrique du Sud **(Figure 40) (Bruni et *al.*, 2019).**

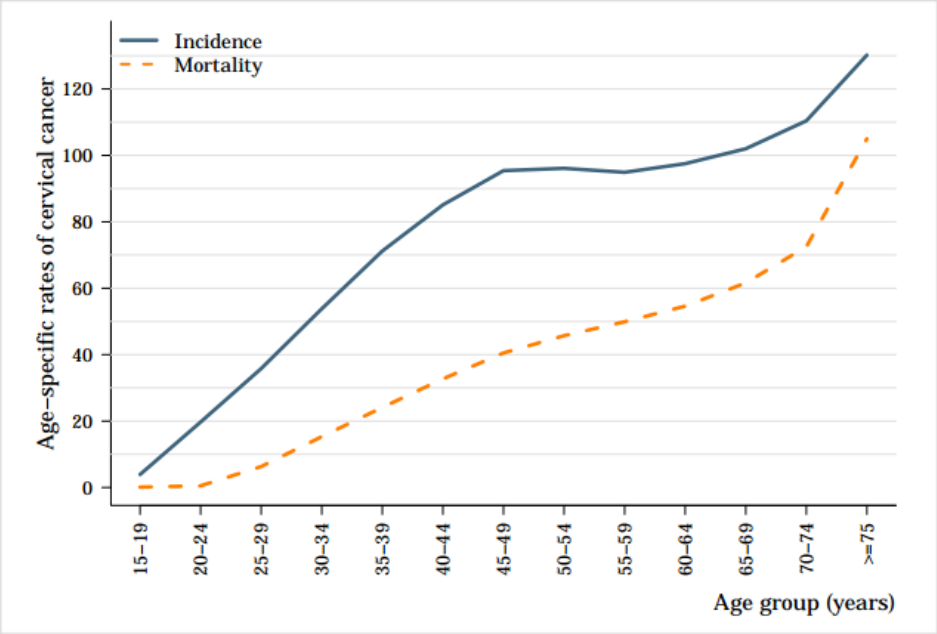


Figure (40): Comparaison des taux d'incidence et de mortalité par âge du cancer du col de l'utérus en Afrique du Sud(estimations pour 2018)**(Bruni et *al.*, 2019).**

III.5.5.Mali

➢ **L'incidence**

Environ 2 206 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus sont diagnostiqués chaque année au Mali (estimations pour 2018).

✓ Le cancer du col de l'utérus est la première cause de cancer chez la femme au Mali.

✓ Le cancer du col de l'utérus est le 2ème cancer féminin le plus fréquent chez les femmes âgées de 15 à 44 ans au Mali (**Figure 41)**.

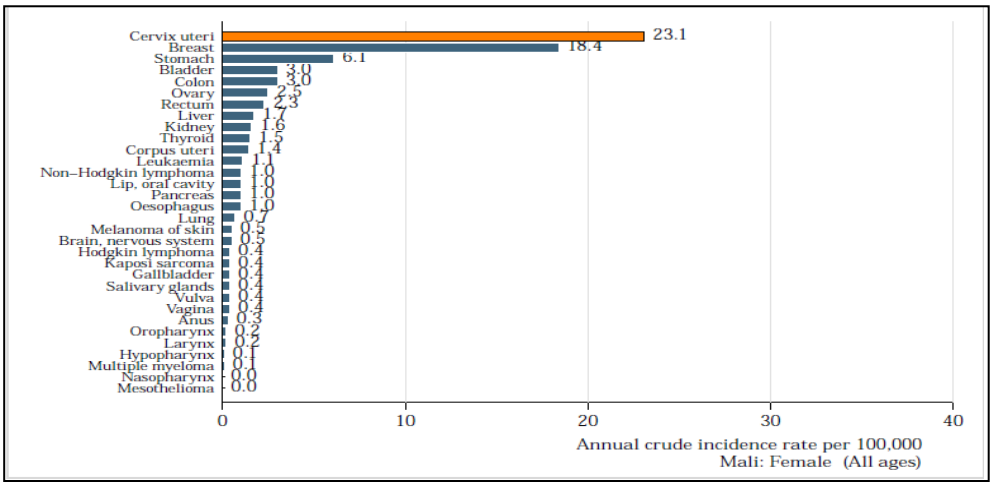


Figure (41): Comparaison de l'incidence du cancer du col de l'utérus avec d'autres cancers chez les femmes de tous âges au Mali (estimations pour 2018)**(Bruni et *al.*, 2019).**

- **La mortalité**

Environ 1 704 décès par cancer du col de l'utérus surviennent chaque année au Mali (estimations pour 2018).

- ✓ Le cancer du col de l'utérus est la première cause de décès par cancer chez les femmes au Mali.
- ✓ Le cancer du col de l'utérus est la 1ère cause de décès par cancer chez les femmes âgées de 15 à 44 ans au Mali**(Figure 42)**.

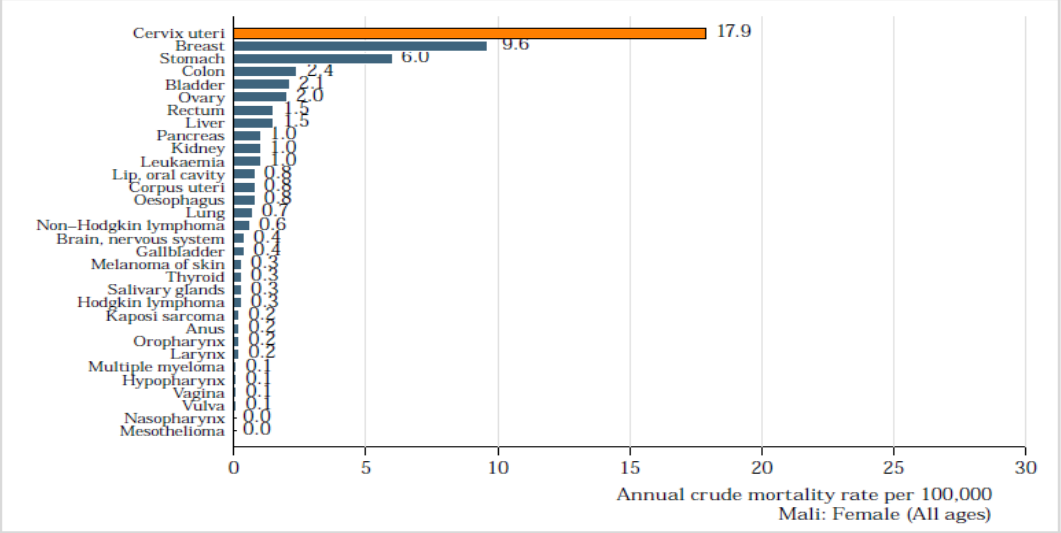


Figure (42): Comparaison de Taux de mortalité du cancer du col de l'utérus avec d'autres cancers chez les femmes de tous âges au Mali (estimations pour 2018)**(Bruni et *al.*, 2019).**

Conclusion

Conclusion

Le cancer du col de l'utérus constitue un véritable problème de la santé publique, surtout dans les pays en voie de développement où il représente la cause majeure de décès chez la femme. Les facteurs démographiques tels que le statut socio-économique conduit à une distribution hétérogène de l'incidence de la maladie avec une concentration des cas dans les pays émergeant.

Le volet de cette thèse visait à définir le rôle des papillomavirus humains et le mécanisme majeur par lequel ces virus contribuent à la progression et à l'initiation de la néoplasie basé sur l'expression des deux oncoprotéines virales E6 et E7 qui vont agir notamment au niveau de points clés du cycle cellulaire. Cependant, l'infection par HPV seule n'est pas suffisante pour induire le phénomène de transformation, nous avons cité d'autres cofacteurs, tels que des facteurs endogènes ou des facteurs environnementaux, contribuent au processus. De plus, des méthodes conventionnelles de traitements par radiothérapie ou chirurgie sont proposées actuellement pour le traitement du cancer du col de l'utérus. 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, le dépistage du cancer du col qui est la clef de voute de la prévention du cancer du col se poursuivra.

La lutte contre le cancer de col de l'utérus par des différentes stratégies et programmes sert de façon très importante pour la diminution de l'incidence ainsi la mortalité de cancer du col utérin au niveau mondiale généralement et en Algérie spécifiquement.

Le dépistage par le frottis en masse c'est la solution de la détection précoce de cancer du col utérin qui facilite ensuite la thérapie et sauvegarder les patientes.

Comme perspective, nous suggérons de continuer la partie pratique

Références Bibliographiques

1. **Abreu AL (2012)** A review of methods for detect human papillomavirusinfection. *Virol J 9:*262–82.
2. **Akom. E et Venne. S. (2003).** L'infection au virus du papillome humain (VPH): recension des écrits et consultation d'experts dans une perspective de santé publique: ampleur et nature du problème, explorations des avenues de prévention de ces infections et de leurs complications. Institut national de santé publique.
3. **Alain, S., Hantz, S., et Denis, F. (2010).** Papillomavirus: les virus et la physiopathologie de l'infection. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, *13*(1), 5-19.
4. **Alhamany, Z., M. El Mzibri, A. Kharbach, A. Malihy, R. Abouqal, H. Jaddi, A. Benomar, M. Attaleb, N. Lamalmi, et N. Cherradi. (2010).** Prevalence of Human Papillomavirus Genotype among Moroccan Women during a Local Screening Program.Journal of Infection in Developing Countries 4 (11): 732−39.
5. **ALSC. (2011).** Guide de détection précoce des cancers du sein et du col de l'utérus. Royaume du Maroc, ministère de la santé.
6. **American Cancer Society. (2020).**Cancer Facts & Figures. Atlanta: American Cancer Society.https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2020.html.
7. **Araldi, R. P., Sant'Ana, T. A., Módolo, D. G., de Melo, T. C., Spadacci-Morena, D. D., de Cassia Stocco, R., ...et de Souza, E. B. (2018)**. The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: an overview**.** *Biomedicine&Pharmacotherapy*, *106*, 1537-1556.
8. **Arbyn M, Redman CW, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghami S, et *al.*, (2017).** Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and metaanalysis. Lancet Oncol;18(12):1665-79.
9. **Baba, AI et Câtoi, C. (2007).** Morphologie des cellules tumorales. En oncologie comparée. La maisond'édition de l'Académieroumaine.
10. **Barry, B., et Ortholan, C. (2014).** Papillomavirus humain et cancer ORL. *Cancer/Radiothérapie*, *18*(5-6), 430-433.
11. **Beaudin. S., Naspetti.M. Montixi,CH et Journo CH. (2015).** Les papillomavirus humain : actualisation des connaissances**.** Dossier scientifique et destination des enseignants.p75.
12. **Bégué, P. (2009).** Les vaccins de papillomavirus humain –Leur place dans la prévention du cancer du col de utérin. EM inter / lavoisier,Paris.
13. **Belglaiaa, E., et Mougin, C. (2019).** Le cancer du col de l'utérus: état des lieux et prévention au Maroc. Bulletin du Cancer.
14. **Bennis. S, S. Meniar, A. Amarti et A. Bijou. (Septembre - Octobre, 2007)** : La place du frottis cervico-vaginal dans le diagnostic du cancer du col utérin au Maroc, région FèsBoulemane, volume 13, N° 5.
15. **Bergeron, C. (2005).** Frottis conventionnel ou milieu liquide?. Le dépistage du cancer du col de l'utérus, 103-115.

16. **Bernard, H. U., Burk, R. D., Chen, Z., Van Doorslaer, K., Zur Hausen, H., et de Villiers, E. M. (2010)**. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomicamendments. *Virology*, *401*(1), 70-79.
17. **Blanc, B. (2005)**. Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer P 107.
18. **Bosch, F. X., Broker, T. R., Forman, D., Moscicki, A. B., Gillison, M. L., Doorbar, J., ... et Cuzick, J. (2013).** Comprehensive control of human papillomavirus infections and relateddiseases. *Vaccine*, *31*, H1-H31.
19. **Bouhadef A, Asselah F, Boudriche N. Chaoui F/Z, Benceraie A, Kaddori-SlimaniL. (2016).** Cytopathologie de dépistage des precurceurs et du cancer du col de l'utérus, édition Maquette infographie et publication ADNS.
20. **Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., et Jemal, A. (2018).** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, *68*(6), 394-424.
21. **Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. (2019).** Human Papillomavirus and Related Diseases in Switzerland. Summary Report 17 June 2019.ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). https://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf
22. **Bryant, D., Rai, N., Rowlands, G., Hibbitts, S., Jones, J., Tristram, A., ... et Powell, N. (2011).**Human papillomavirus type distribution in vulvalintraepithelialneoplasiadeterminedusingPapilloCheck DNA microarray. *Journal of medicalvirology*, *83*(8), 1358-1361.
23. **Canadian Cancer Statistics (2019).**Advisory Committee.Canadian Cancer Statistics. Toronto, ON: Canadian Cancer Society; Available at:https://www.cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2019-EN.
24. **Carter, J. J., Koutsky, L. A., Hughes, J. P., Lee, S. K., Kuypers, J., Kiviat, N., et Galloway, D. A. (2000).**Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsidantibodyresponsesfollowing incident infection. *Journal of InfectiousDiseases*, *181*(6), 1911-1919.
25. **Ccrs (**Cervical cancer rates by state**). (2018).** Centers for Disease Control and Prevention. Accessed January 11.
26. **Chatterjee, S., Chattopadhyay, A., etSamanta, L. (2016).** HPV and cervical cancer epidemiology-currentstatus of HPV vaccination in India. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, *17*(8), 3663-3673.
27. **Chiah B., (2014).** Contribution à l'étude du dépistage du cancer du col de l'utérus et larecherche de HPV par la réaction de polymérisation en chaine, Université ABOUBAKERBELKAID, Tlemcen : p 24.
28. **Cuschieri, K., et Wentzensen, N. (2008).** Human papillomavirus mRNA and p16 detection as biomarkers for the improveddiagnosis of cervical neoplasia. *Cancer Epidemiology and PreventionBiomarkers*, *17*(10), 2536-2545.
29. **Dalstein, V., Riethmuller, D., Prétet, J. L., Le Bail Carval, K., Sautière, J. L., Carbillet, J. P., ... et Mougin, C. (2003).**Persistence and load of high-risk HPV are predictors for development of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohortstudy. *International journal of cancer*, *106*(3), 396-403.

30. **De Villiers, E.M., Fauquet, C., Broker, T.R., Bernard, H.U. et zur Hausen, H. (2004)**. Classification of papillomaviruses. Minireview.Virology 324:17– 27.
31. **De Vuyst, H., Alemany, L., Lacey, C., Chibwesha, C. J., Sahasrabuddhe, V., Banura, C., ... et Parham, G. P. (2013).**The burden of human papillomavirus infections and relateddiseases in sub-saharanAfrica. *Vaccine*, *31*, F32-F46.
32. **Deligeoroglou, E., Giannouli, A., Athanasopoulos, N., Karountzos, V., Vatopoulou, A., Dimopoulos, K., etCreatsas, G. (2013)**. HPV infection: immunological aspects and their utility in future therapy. *Infectiousdiseases in obstetrics and gynecology*.
33. **Denis ,F., HANZ,S., ALAIN,S. (2008).** Clairance ,persistence et récidive de l'infection à papillomavirus. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, vol.36, pp430-440
34. **Dessaigne, B. (2011).** Détection moléculaire des papillomavirus humains dans les tissus sains et tumoraux des cancers de l'oropharynx (Doctoral dissertation, Thèse de doctorat en pharmacie. Faculté de pharmacie de Grenoble, Université Joseph Fourier).
35. **De Villiers, E.M. (2013).** Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*, 445(1-2), 2-10.
36. **Diallo, B. (2019)**. *Epidémiologie des lésions pré cancéreuses et cancéreuses du col utérinau centre de santé de référence (CSRéf) de la commune IV*(Doctoral dissertation, USTTB).
37. **Dobec, M., Bannwart, F., Kilgus, S., Kaeppeli, F., et Cassinotti, P. (2011).**Human papillomavirus infection amongwomenwithcytologicalabnormalities in Switzerlandinvestigated by an automatedlineararraygenotyping test. *Journal of medicalvirology*, *83*(8), 1370-1376.
38. **Dockter, J., Schroder, A., Eaton, B., Wang, A., Sikhamsay, N., Morales, L., et Giachetti, C. (2009).**Analyticalcharacterization of the APTIMA® HPV Assay. *Journal of clinicalvirology*, *45*, S39-S47.
39. **Doobar, J. (2005).** The papillomavirus life cycle. Journal of Clinical Virology, vol 32 pp.7-15.
40. **Doobar, J. (2006). Molecular biology** human papillomavirus infection and cervical cancer. Clinical Science (Lond), vol.110, pp.525-541.
41. **Doorbar J. (2013).**The E4 protein; structure, function and patterns of expression.
42. **Drolet, M., Boily, M. C., Greenaway, C., Deeks, S. L., Blanchette, C., Laprise, J. F., et Brisson, M. (2013).** Sociodemographicinequalities in sexualactivity and cervical cancer screening: implications for the success of human papillomavirus vaccination. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, *22*(4), 641-652.
43. **Duport, N. (2008).** Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. *Etat des connaissances. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire*.
44. **Duport, N., Heard, I., Barré, S., et Woronoff, A. S. (2014).** Le cancer du col de l'utérus: état des connaissances en 2014. *Coordination scientifique//Scientific coordination*, 220.
45. **Faridi, R., Zahra, A., Khan, K., et Idrees, M. (2011).** Oncogenic potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer. *Virology Journal*, *8*(1), 269.
46. **Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., ... et Bray, F. (2018).** Global cancer observatory: cancer today. *Lyon, France: International Agency for Research on Cancer*..Available from: https://gco.iarc.fr/today.

47. **Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... et Bray, F. (2015).** Cancer incidence and mortalityworldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, *136*(5), E359-E386.
48. **Fitzmaurice, C., Dicker, D., Pain, A., Hamavid, H., Moradi-Lakeh, M., MacIntyre, M. F., ... et Hamadeh, R. R. (2015).**The global burden of cancer 2013. *JAMA oncology*, *1*(4), 505-527.
49. **Gakidou, E., Nordhagen, S., etObermeyer, Z. (2008).**Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: lowaveragelevels and large inequalities. *PLoSmedicine*, *5*(6).
50. **Greslin I., Mougin C., Seilles E. (1998).** Biologie des infections à papillomavirus.
51. **Hamers, F.,Woronoff, A. (2018**). Cancer du col de l'utérus en France: tendances de l'incidence etde la mortalité jusqu'en 2018. *Revue de BiologieMédicale/N*, *353*(75).
52. **Hammouda D, IntJ. (2005).** Cancer; 113: 483the Canadian Cancer Society, Statistics Canada, the Public Health Agency of Canada, in collaboration with the provincial and territorial cancer registries http://www.cancer.ca/statistics
53. **Haute Autorité de Santé (HAS). (2013)**. Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus-Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS).
54. **Haute Autorité de Santé. (2010).** Institut national du cancer. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer invasif du col utérin. Guide médecin. Guide Affection longue durée. Saint-Denis La Plaine: HAS;.https://www.has-sante.fr/jcms/c_922973/fr/ald-n-30-cancer-invasif-du-col-uterin.
55. **HCSP, Haut Conseil de la Santé Publique**. **(Rapport du 10 Juillet 2014)**. Vaccination contre les infections à Papillomavirus humain.
56. **Heard, I., et Floret, D. (2013).** Vaccins contre les papillomavirus humains (HPV)-Dernières recommandations du Haut conseil de la santé publique, et premiers résultats cliniques et virologiques. *médecine/sciences*, *29*(12), 1161-1166.
57. **Heideman, D. A. M., Hesselink, A. T., Berkhof, J., Van Kemenade, F., Melchers, W. J. G., Daalmeijer, N. F., ... et Snijders, P. J. F. (2011).**Clinical validation of the cobas 4800 HPV test for cervical screening purposes. *Journal of clinicalmicrobiology*, *49*(11), 3983-3985.
58. **Hinkula, M., Pukkala, E., Kyyrönen, P., Laukkanen, P., Koskela, P., Paavonen, J., ... et Kauppila, A. (2004).** A population-basedstudy on the risk of cervical cancer and cervical intraepithelialneoplasiaamong grand multiparouswomen in Finland. *British journal of cancer*, *90*(5), 1025-1029.
59. **Hwang SJ, Shroyer KR (2012)**. Biomarkers of cervical dysplasia and carcinoma.J Oncol 507286.Epub 2011 oct 29 7.
60. **IARC. (2013).** Dernières statistiques mondiales sur le cancer. *IARC Monographs 223* ,1–3.
61. **Institut national du cancer. (2016)**. Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale. Critères de qualité des tests réalisés. Recommandations et référentiels. Boulogne-Billancourt: INCa. https://www.e-

cancer.fr/content/download/178347/2343328/file/Conduite_a_tenir_cytologie_cervico-uterine_anormale_Criteres_qualite_tests_decembre_2016_mel_20170123.pdf.

62. **Institut national du cancer. (2018).** Traitements des lésions précancéreuses [En ligne]. Boulogne-Billancourt: INCa;**https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Lesions-precancereuses/Traitements-des-lesions-precancereuses**.

63. **InVS. (2017).** Cancer du col de l'utérus Données par localisation. Institut de veille.

64. **Kim, YT, Serrano, B., Lee, JK, Lee, H., Lee, SW, Freeman, C., ...et Bruni, L. (2019).** Fardeau des maladies liées au papillomavirus humain (VPH) et impact potentiel des vaccins contre le VPH en République de Corée. *Papillomavirus Research*, *7*, 26-42.

65. **Koskela, P., Anttila, T., Bjørge, T., Brunsvig, A., Dillner, J., Hakama, M., ... etLuostarinen, T. (2000).** Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *International journal of cancer*, *85*(1), 35-39.

66. **KSCC (**Key statistics for cervical cancer**). (2018).**https://www.cancer.org/health-care-professionals/our-global-health-work.html Accessed January 11.

67. **Kyrgiou M, Athanasiou A, Kalliala IE, Paraskevaidi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP, et al. (2017).** Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease.Cochrane Database of SystematicReviews;Issue 11:CD012847.

68. **Leggatt, G.R., Dunn, L.A., De Kluyver, R.L., Stewart, T. et Frazer, I.H. (2002).** Interferon-gamma enhances cytotoxic T lymphocyte recognition of endogenous peptide in keratinocytes without lowering the requirement for surface peptide. ***Immunology and Cell Biology, 80(5),*** 415-424.

69. **Lehhmann V, Keipe, Pobel C. (2005).**human papillomavirus vaccine to screening programs.JAMA, 2003, 290:781-789 Prise en charge des condylomes acuminés externes : revue de lalittérature. J Pharm Clin, , 24(2) : 61-9.

70. **Lescaille, G., Descroix, V., etAzérad, J. (2011).** Papillomavirus et cancers des VADS. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*, *112*(3), 160-163.

71. **Longworth MS, Laimins LA. (2004). Pathogenesis** of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *MicrobiolMolBiol Rev*. 68(2):362-72.

72. **Luft F, Klaes R, Nees M et al. (2001).** Detection of integrated papillomavirus sequences by ligation-mediated PCR (DIPS-PCR) and molecular characterization in cervical cancer cells. Int J Cancer.;*92(1)*:9-17.

73. **Luhn, P., Walker, J., Schiffman, M., Zuna, R. E., Dunn, S. T., Gold, M. A., ... et Wang, S. (2013).**The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. *Gynecologiconcology*, *128*(2), 265-270.

74. **M.A.A.S (Ministère des Affaires Sociales et de la Santé). (2013).** Rappel d'information sur Gardasil.

75. **Melón, S., Alvarez-Argüelles, M., et de Oña, M. (2013).** Molecular Diagnosis of Human Papillomavirus Infections. *Human Papillomavirus and Related Diseases–From Bench to Bedside A Diagnostic and Preventive Perspective. InTech*, 1-26.

76. **M.S.P.R.H (Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière). (2018).**

77. **Modis, Y.,Trus, B, L., Harrison, S, C. (2002).** Atomic model of the papillomavirus capsid .EMBOJ, *vol.21*, pp.4754 -4762.

78. **Monsonego J., (2007).** Prévention traité des infections et pathologies génitale à papillomavirus, Springer. Paris. France.

79. **Monsonego, J. (2006)**. Infections à papillomavirus: état des connaissances, pratiques et prévention vaccinale (p. 245). Paris: Springer.

80. **Moscicki A.B ; Shiboucki S.; Broering J. ; Powell K. ; Clayton L. ; Jay N. ; Darragh TM. ; Brescia R. ; Kanowitz S.; Miller SB.; Stone J. ; Hanson E.; et Palfecky J. (1998)** the natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young woman. J Pediatr 132(2): 277-284.

81. **Munoz, N., Bosch, F. X., De Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, K. V., ... et Meijer, C. J. (2003).** Epidemiologic classification of human papillomavirus types associatedwith cervical cancer. *New England journal of medicine*, *348*(6), 518-527.

82. **Munoz,N., Castellsagué, X., de Gonzalez, A.B., et Gissmam, L**. **(2006).** HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, *24*, S1-S10.

83. **Ollier L, Giordanengo A (2008)** Méthodes de détection et d'identification des HPV. RevueFrancophone des Laboratoires 405: 51–6.

84. **OMS (Organisation mondial de la santé). (2007).** La lutte contre le cancer du col de l'utérus Guide des pratiques essentielles. Suisse, Genève. PP : 149-284.

85. **Organisation mondiale de la Santé. (2017).** "La lutte contre le cancer du col de l'utérus: guide des pratiquesessentielles." Papillomavirus, Springer. Paris. France.

86. **Peto, J., Gilham, C., Fletcher, O., et Matthews, F. E. (2004).** The cervical cancer epidemicthat screening has prevented in the UK. *The Lancet*, *364*(9430), 249-256.

87. **Pisaneschi M. (2009)** : Le frottis cervico-vaginal au cours du suivi obstétrical. École de Sages-femmes Albert Fruhinsholz p19.prévention vaccinale. Éditions Springer, Paris. P 195.

88. **Pista, A., Verdasca, N., et Oliveira, A. (2011).**Clinical performance of the CLART human papillomavirus 2 assaycomparedwith the hybrid capture 2 test. *Journal of medicalvirology*, *83*(2), 272-276.

89. **Pyeon, D., Newton, MA, Lambert, PF, Den Boon, JA, Sengupta, S., Marsit, CJ, et Kelsey, KT. (2007).** Différences fondamentales dans la dérégulation du cycle cellulaire dans les cancers de la tête / du cou et du col de l'utérus positifs pour le papillomavirus humain et négatifs pour le papillomavirus humain. Recherche sur le cancer, 67 (10), 4605-4619.

90. **Raineri, I., Bongiovanni, M., Bode-Lesniewska, B., Bode, P. K., Bubendorf, L., Kilgus, S., ... et Schmitt, A. (2019).** Prévention du cancer du col de l'utérus: dépistage HPV en première intention versus cytologie. In *Forum Médical Suisse* (Vol. 19, No. 3738, pp. 608-610). EMH Media.recherche de HPV par la réaction de polymérisation en chaine, Université ABOUBAKER BELKAID.

91. **Rouquille, N. (2009).** Papillomavirus et cancers associés : données actualisées sur le dépistage, les recommandations et la prophylaxie vaccinale. Thèse du diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Joseph Fourier. Faculté de Pharmacie de Grenoble. **P 63.** http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592347. (Consulter le : **11 /04/ 2014).**

92. **Rouzier, R., Uzan, C., et Collinet, P. (2007).** HPV vaccination: principles, results and future perspectives. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*, *36*(1), 13.

93. **Ruutu MP, Kulmala SM, Peitsaro P, Syrjanen SM. (2008)** .The performance of the HPV16 real-time PCR integration assay.Clin Biochem; *41(6):*423-428.

94. **Saadi, A., Tazi, M. A., Er-raki, A., Benjaafar, N., Mechida, N. B., Mrabet, M., etRazine, R. (2015).** Analyse de survie au cancer du col de l'utérus à Rabat (Maroc) de 2005 à 2008. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, 63, S83-S84.
95. **Sanchez, C. (2019).**Cancer du col: 1.000 morts et 3.000 nouveaux cas en France en 2018.Agence sanitaire Santé publique France: https://www.sciencesetavenir.fr.
96. **Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, et al. (2016).** Systematic reviews and metaanalyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia.Int J Gynaecol Obstet;132(3):266-71**.**

97. **Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjose S, Fakhry C, Monk BJ, et *al.* (2016).** Carcinogenic human papillomavirus infection.Nat Rev Dis Primers;2:16086.
98. **Segondy, M. (2008).** Classification des papillomavirus (HPV). *Revue francophone des laboratoires*, *2008*(405), 23-25.
99. **Smith, J. H. (2011)**. Cytology, liquid-based cytology and automation. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, *25(5)*, 585-596.
100. **Susanne L(2010).** BerneCancer du col de l'utérus et lésions précancéreuses ; Ligue suisse contre le cancer ; https://boutique.liguecancer.ch/files/kls/webshop/PDFs/francais/cancer-du-col-de-l-uterus-et-lesions-precancereuses-022070012111.pdf.
101. **Tagajdid, M. R., Birrou, K., Abi, R., Belfequih, B., Mekki, Y., Elannaz, H., et Mrani, S. (2013).** Outils diagnostiques du papillomavirus humain dans le cancer du col. *Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer*, *5(4)*, 204-208.
102. **Tommasino, M. (2014).** The human papillomavirus family and itsrole in carcinogenesis.In *Seminars in cancer biology* AcademicPress.*Vol. 26*, pp. 13-21.
103. **Van Doorslaer, K. (2013).** Evolution of the papillomaviridae**.** *Virology*, *445*(1-2), 11-20.
104. **Van Hamont, D., van Ham, M. A., Bakkers, J. M., Massuger, L. F., et Melchers, W. J. (2006).**Evaluation of the SPF10-INNO LiPAhuman papillomavirus (HPV) genotyping test and the rochelineararray HPV genotyping test. *Journal of clinicalmicrobiology*, *44*(9), 3122-3129.
105. **Woodman CB, Collins SI, Young LS. (2007)**The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer*.; 7(1):11-22.Nat Rev Dis Primers 2016; 2:16086.
106. **Woronoff, A. S., Molinié, F., etTrétarre, B. (2019)**. Mise en place du programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus en France.Bulletin du Cancer, 106(3), 253-261.
107. **Yoo, Y. A., Son, J., Mehta, F. F.,DeMayo, F. J., Lydon, J. P., et Chung, S. H. (2013).**Progesteronesignalinginhibits cervical carcinogenesis in mice. *The American journal of pathology*, *183*(5), 1679-1687.
108. **Zur Hausen H. (1999).** Papillomavirus dans les cancers humains.ProcAssoc Am Physicians. 111(6):581–7.
109. **Zur Hausen,H. (2002)**."Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application." *Nature reviews cancer* 2.5 342-350.

ANNEXES

Annexe01

Fiche de dépistage du cancer de col utérin

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE MINISTERE DE LA SANTE

DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

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

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

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

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

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

Adresse ..... Tél .....

Gestation :..... Parité :..... ABRT ..... DDR ..... Ménopause depuis .....

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

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

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

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

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

Motif de la consultation .....

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

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

Nombre de lames envoyées au laboratoire :

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

Mode de fixation :

Annexe2

Matériel utilisé pendant le frottis cervico-vaginale (FCV)

2. Brosse

3. Ecouvillons

4. Cytobrosse

5. Spray fixateur

6. Milieu de transport de la cytobrosse

7. Lames de verre support de la cytobrosse

8. Enveloppe réglementaire à l'envoi postal de l'échantillon

9. Spéculum

Annexe3

Matériel utilisé pendant la coloration de papanicolaou.

- Pince
- Haute
- Lamelle
- Les gants
- Compresse
- Bac de verre
- Bavette SSP 2
- Pipette pasteure
- Euchite ®
- colorantes (Hématoxyline –Orange G6 –Eosine azure (EA 50)).
- Alcool éthylique des déférentes concentrations (50°-70°-80°-96°-100°)

Annexe 4

Procédés de coloration de Papanicolaou

1. Alcool éthylique 80 °

2. Alcool éthylique 70 °

3. Alcool éthylique 50 °

4. Eau distillée

5. Hématoxyline de H amis 5 à 6 mn

6. Eau distillée

7. Solution d'HCl à 0,25 % 8. Eau courant 5mn

9. Eau distillée

10. Alcool éthylique à 500

11. Alcool éthylique à 70°

12. Alcool éthylique à 80°

13. Alcool éthylique à 95° 14. OG (1 mn 30s)

15. Alcool éthylique à 95° 16. Alcool éthylique à 95°

17. EA 50 (1 mn à 30s)

18. Alcool éthylique à 95°

19. Alcool éthylique à 95 20.Alcool éthylique à 95

21. Alcool éthylique absolu

22. Alcool éthylique absolu - Toluène ou Xylène

23. Toluène ou Xylène 24. Montage à l'EUKITT.

Annexe 5

La composition des colorantes cytoplasmique et nucléaire (Gompel et Koss, 1996)

Les colorantes cytoplasmiques :

EA 36 :

Vert lumière solution à 0,1% dans l'alcool éthylique à 95%.....180ml.

Brun Bismarck solution à 0,5% dans l'alcool éthylique à95%.....40ml.

Eosine jaunâtre solution à 0,5% dans l'alcool éthylique à95%.....80ml

Acide phosphotugstique.....……..0,8ml

Solution saturée de carbonate de lithium dans l'eau distillée…….…1goutte.

Orange G :

Orange G en solution à 0,5% dans l'alcool à 95% ……..….100ml.

Acide phosphotugstique …….. 100ml.

Conserver la solution àl'abri de la lumière et filtrer avantl'emploi.

Le colorant nucléaire :

Hématoxyline de Harris

Cristaux d'hématoxyline ……5g

L'alcool éthylique absolu……...…50ml

Alune de potasse ……... 100g

Oxyde de mercure ……...…2,5g

L'eau distillée …….. 100ml

Acide acétique glacial ……..…….2 à 4 ml pou100