REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE Dr. YAHIA FARES DE MEDEA
FACULTE DES SCIENCES

Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention de diplôme de Master en Biologie
Spécialité : Immunologie et Maladies Infectieuses

Thème :

Intérêt de la Vaccination dans la Prévention du Cancer de Col Utérin

Présenté par :

- **OMRI NourElhouda**
- **ABDELHADI Bochra**

Devant le jury composé de:

-M^{me}ZEGHLOULNesrine	M.A.A.	Univ. Médéa	Promotrice
-M^{me}ABBAS Rachida	M.C.A	Univ. Médéa	Examinatrice
-M^{me} ZERGOUG Amina	M.C.B	Univ. Médéa	Examinatrice

Année Universitaire:2021/2022

Remerciement

A l'issue du cycle de notre mode de travail nous tenons à remercier dieu le tout puissant.

Merci de nous avoir tenues en bonne santé pour la réalisation de ce mémoire de fin d'étude

Nos remerciements les plus sincère vont à :

Notre responsable de mémoire Madame Nesrine ZEGHLOUL pour leur conseils précieux ; pour son écouteactive et sa disponibilité merciii infiniment.

Nous souhaiterons exprimer notre gratitude aux enseignants qui ont examiné notre mémoire à Mme ABBAS Rachida et Mme ZERGOUG Amina ;

Nous remercions sincèrement et chaleureusement tous nos enseignants durant notre cursus universitaire

merciiii

Dédicaces

A mes chers parents

pour tous leurs sacrifices ; leur amour ;leur tendresse ; leur soutien et leurs prières tout au long de mes études ;

A ma plus chère sœur ZINA

pour leurs encouragements permanents ; et leur soutien moral ;

A mes chers frères ;ZIN EDDINE ; ABD ELMADJID ; TADJ EDDINE

pour leur appui et leur encouragement ;

A ma chère binôme BOCHRA

Pour son entente et leur soutien

A mon fiancé

quim'a aidé et supporté dans les moments difficiles

A ma chère amie FATIHA

Pour leur aide et support

NOUR EL HOUDA

Liste des Abréviations

- ADN acide désoxyribonucléique
- CIS cancer in situ
- CMH complexe majeur d'histocompatibilité
- ESMOeuropienne society for medical oncology
- FCU frottis cervico-utérin
- HLA humane leucocyte antigène
- HPV – BR papillomavirus bas risque oncogène
- HPV – HR papillomavirus haut risque oncogène
- HPV papillomavirus humain
- HSV herpès simplex virus
- IST infections sexuellement transmissibles
- LCR long control région
- VIH virus de l'immunodéficience humain
- CIN Cervical Intraepithelial Neoplasia
- HAS Haute autorité de Santé
- HLA Human Leucocytes Antigens
- HPST Hôpital, Patients, Santé, Territoires
- HPV HumanPapilloma Virus
- INCa Institut National du Cancer
- INPES Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
- InVS Institut de Veille Sanitaire
- IST Infection Sexuellement Transmissible
- OMS Organisation Mondiale de la Santé
- VIH Virus de l'Immunodéficience Humaine
- VLP Virus Like Particule

- CTV Comité technique des vaccinations
- FCU FrottisCervico-Utérin
- HPV- BR Papillomavirus Humain à Bas Risque oncogène
- HPV -HR Papillomavirus Humain à Haut Risque oncogène
- InVs Institut de Veille Sanitaire
- IST Infection sexuellement transmissible
- LCR Long Control Region
- pRb protein du retinoblastoma
- CCU cancer du col utérin
- FCV frottis cervico-vaginaux
- MST maladie sexuellement transmissible
- Orforifice readingfinder

Liste des figures

- **Figure 1** : L'appareil génitale féminine……...03
- **Figure 2** : Schéma représentant la structure histologique d'une coupe transversale au niveau d'unovaire mature.……04
- **Figure 3**: Schéma représentant la structure histologique d'une coupe transversale au niveau de la trompe de Fallope chez la femme adulte **…….....**07
- **Figure 4** : Schéma représentant la structure histologique d'une coupe transversale dans la muqueuse utérine en phase post-ovulation…….**.....**09
- **Figure 5** : Schéma représentant la structure histologique d'une coupe transversale dans la muqueuse utérine en phase pré-ovulation…….**.....**10
- **Figure 6** : Schéma représentant la structure histologique d'une coupe transversale du col utérin……12
- **Figure 7** : Structure du papillomavirus humain……16
- **Figure 8** : Organisation génomique du papillomavirus humain……....16
- **Figure 9** : Les étapes de pénétration du virus dans la cellule puis dans le noyau **..**…..20
- **Figure 10**: Schéma représentant le mode de d'interaction entre l'onco-proteine E6 et la protéine p53……20
- **Figure 11** : Schéma représentant le mode d'interaction entre l'onco-protéine E7 et la protéine Rb……..21
- **Figure 12**: Fréquence du cancer du col utérin dans le monde ……..23
- **Figure 13**: Taux d'incidence et de mortalité par cancer du col utérin standardisés sur l''âge, par zones géographiques européennes et pays d'Europe …….....24
- **Figure 14**: Taux d'incidence du cancer du col utérin par rapport aux autres cancers féminins en France en 2012 …….25
- **Figure 15**: Schéma représentant la zone de jonction entre l'épithélium pavimenteux et l'épithélium glandulaire……..26
- **Figure 16** : Aspect histologique des dysplasies du col utérin ……...28
- **Figure 17** : Place de la vaccination ati- HPV humains en France……..34
- **Figure 18 :** Prélèvement cervico-vaginal……...…46

- **Figure19:**Matériel utilisé pour la réalisation du frottis cervico-utérin classique sur lames…….47
- **Figure20** : Cytobrosse introduite dans l'endocol…….47
- **Figure 21:** Matériel cellulaire de la cytobrosse plongé dans le tampon après étalement sur lame.……...47
- **Figure22**:Milieu de transport UTM^{TM} pour frottis en milieu liquide……..48

Indexe des tableaux :

Tableau I : Manifestations cliniques des principaux types d'HPV cutanés et muqueux……17

Tableau II : Taux d'incidence du cancer du col chez la femme en France en 2012 comparé à l'Europe de l'Ouest et au Monde ……...24

Tableau III : Les différents vaccins anti-HPV disponiblesdans le monde……..….35

Tableau IV : Stratégies vaccinales envisagées dans le monde……..…….42

Tableau V : Les tranches d'âges ciblées par l'infection HPV dans certains pays…….44

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction……....01

Chapitre I : Généralités Sur L'appareil Génitale Femelle

I. L'appareil génital féminin……02

1. Les ovaires : ……..02

1.1 Dimensions de l'ovaire……02

1.2. Structure histologique des ovaires ……03

1.3. Fonctions des ovaires : ……. ……..…03

2. Les Trompes de Fallope ……....05

2.1 Structure histologique des trompes de Fallope …….....06

2.2 Fonction des trompes de Fallope ……07

3 : L'utérus ……08

3.1 Structure histologique de l'utérus …….....08

3.1. 1. Période de Prolifération…….....08

3.1. 2. Période de sécrétion ……..09

3.2. Les fonctions de l'utérus……10

3.3 : Le col utérin……..11

3.3.1. Structure histologique du col utérin…….11

3.3.2. Les fonctions du col de l'utérus…….....12

3.3.3. Les affections du col utérin……13

3.3.3.1 Les infections fongiques (aux levures) ……13

3.3.3.2. Les infections bactériennes……...13

3.3.3.3 : Les infections virales……...14

3.3.3.4 : Le papillomavirus humain……...15

1. Epidémiologie de l'infection génitale à HPV……....17

2. L'incidence de l'infection…….....17

3. Mode de transmission des HPV ……...….17

4. Cycle viral du HPV…….18

5. Les mécanismes moléculaires de l'oncogenèse induite par HPV……..…19

6. La protéine P53 et le cancer du col utérin ……..21

Chapitre II : Cancer du col utérin et méthode de prévention (vaccination anti-HPV)

II.1 : Le cancer du col de l'utérus…….…….22

II.1.1 : Epidémiologie ……..…….22

II.1.2 : Situation dans le monde…….22

II.1.3 : Situationen Européen France……23

II.1.4: Situation en Algérie……25

II.1.5 : Les variétés de cancers du col utérin……25

II.1.6 : Lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus……27

1.6.1. Condylomes cervicaux…….....27

1.6.2. Dysplasies cervicales……27

1.6.3. Causes et facteurs de risque du cancer du col de l'utérus…….28

1.6.4. Les symptômes du cancer du col de l'utérus……....30

II.2. Prévention et vaccination……...31

II.2.1: La vaccination anti HPV…….....31

1. Historique…….....31

2. Principe et mécanisme d'action de la vaccination HPV prophylactique……32

3. Recommandations actuelles……...33

4 : Réponse immunitaire…….....34

5 : Stratégie vaccinales…….....39

5.1 : Les critères de choix d'une stratégie vaccinale…….....39

5.2 : Stratégies vaccinales envisagées …….....40

5.3 : Autres stratégies proposées……....42

5.4 : L'acceptabilité du vaccin……..…….43

5.5 : Prévention……..……....44

Matériel et Méthodes

1. Objectif……..…….....45
2. Les patientes……....45
3.Réalisation des frottis cervico-utérins (FCU)…….....45
3.1. Prélèvement pour FCU et test HPV……....45
3.1.1 Frottis conventionnel ……..45
3.1.1.1. Le prélèvement de l'exocol et de la jonction exo−endocervicale…45
3.1.1.2. Le prélèvement de l'endocol……46
4.Milieu liquide pour test HPV ……...47
4.1. Méthode de coloration des FCU ……48
4.2. Méthode de lecture des lames ……48
4.3. Prise en charge des lésions…….....48
5.Prélèvement sanguin…….....48
5.1. Etude moléculaire des HPV……48
5.1.1. Extraction de l'ADN…….…49
5.1.2. Génotypage d'HPV : technique INNO-LiPA HPV…….….49

Résultats et discussion

1. Epidémiologie du cancer du col utérin dans le monde ……....50
1.1. Données d'incidence et de mortalité des patientes ……..50
1.2. Données épidémiologiques selon l'âge des patientes ……..51
1.3. Les antécédents……52
2. Paramètres cliniques……53
2.1. Les circonstances de découverte……...53
2.2. Prévention et vaccination cotre HPV……53
Conclusion……....55

Références bibliographiques

Résumé

Le cancer du col de l'utérus est une tumeur localisée au niveau de la muqueuse utérine, il prend naissance dans les cellules du col de l'utérus. Dû à une infection persistante, par des virus appelés papillomavirus humains HPV à haut risque et transmis par voie sexuelle.

La plupart du temps, le cancer du col de l'utérus prend naissance dans les cellules plates et rondes appelées cellules malpighiennes, Ces cellules tapissent la partie externe du col Ce type de cancer porte le nom de carcinome épidermoïde qui représentent plus de 85% des cas développer au niveau de l'exocol.

Le cancer peut également prendre naissance dans d'autres cellules appelées cellules glandulaires. Ces cellules tapissent le passage qui relie l'utérus au vagin. Ce type de cancer est appelé adénocarcinome dans 15% des cas Il se développe dans l'endocol.

Au début, le cancer du col n'engendre aucun symptôme particulier. A ce moment-là, seuls les frottis de dépistage peuvent le mettre en évidence. Après cela, les symptômes d'alerte du cancer du col de l'utérus apparaissent.

Pour prévenir le cancer du col, le dépistage ne semble profiter qu'à une infime partie de la population mondiale, tandis qu'une large proportion de ceux qui en bénéficient endure ses faiblesses. Le fait que le cancer du col soit la conséquence ultime de l'infection chronique à papillomavirus (HPV) procure l'extraordinaire opportunité de prévenir la maladie par la vaccination.

<u>Les mots clés</u> :Le cancer du col de l'utérus, papillomavirus humainsHPV, Cellules malpighiennes, infection chronique, épidermoïde, prévention, dépistage, Vaccination

.Abstract:

Cervical cancer is a tumor located in the uterine lining; it starts in the cells of the cervix. Due to a persistent infection, by viruses called human papillomaviruses HPV with high risk and sexually transmitted.

Most of the time, cancer of the cervix starts in flat, round cells called squamous cells. These cells line the outer part of the cervix. This type of cancer is called squamous cell carcinoma, which accounts for more than 85% of cases develop at the level of the exocervix.

Cancer can also start in other cells called gland cells. These cells line the passage that connects the uterus to the vagina. This type of cancer is called adenocarcinoma in 15% of cases. It develops in the endocervix.

At first, cervical cancer does not cause any particular symptoms. At this time, only screening smears can highlight it. After that, the warning symptoms of cervical cancer appear.

To prevent cervical cancer, screening seems to benefit only a tiny fraction of the world's population, while a large proportion of those who benefit from it endure its shortcomings. The fact that cervical cancer is the ultimate consequence of chronic papillomavirus (HPV) infection provides the extraordinary opportunity to prevent the disease through vaccination.

Key words: Cervical cancer, HPV human papillomavirus, squamous cells, chronic infection, squamous cell, prevention, screening, Vaccination

ملخص

سرطانعنقالرحمهوورممو جودفيبطانةالرحم،يبدأفيخلايا عنقالرحم.
.ذاتالخطورةالعاليةوالتيتنتقلعنطريقالاتصالالجنسي HPV بسببالعدوىالمستمرة، عنطريقفيروساتتسمىفيروسالورمالحليميالبشري

فيمعظمالأحيان،يبدأسرطانعنقالرحمفيخلاياالمستديرةمسطحةتسمىالخلاياالحرشفية. وتبطنهذهالخلاياالجزءالخارجيمنعنقالرحم.
ويسمىهذاالنوعمنالسرطانبسرطانالخلاياالحرشفية،والذييمثلأكثرمن 85٪ منالحالاتالتيتتطورفيمستوى العنق الخارجي للرحم.

يمكنأنيبدأالسرطانأيضًافيخلاياأخرىتسمىخلاياالغدة. تبطنهذهالخلاياالممرالذييربطالرحمبالمهبل.
.يسمىهذاالنوعمنالسرطانبالسرطانالغديفي 15٪ منالحالات،ويتطورفيبطانةعنقالرحم

فيالبداية، لايسببسرطانعنقالرحمأيأعراضمعينة. فيهذاالوقت،فقطفحصاللطاخاتيمكنأنيبرزها.
.بعدذلكتظهرالأعراضالتحذيريةلسرطانعنقالرحم

للوقايةمنسرطانعنقالرحم،يبدوأنالفحصلايفيدسوىجزءضئيلمنسكانالعالم، فيحينأننسبةكبيرةمنأولئكالذينيستفيدونمنهيعانونمنعيوبه.
حقيقةأنسرطانعنقالرحمهوالنتيجةالنهائيةلعدوىفيروسالورمالحليميالمزمنيوفرفرصةغيرعاديةللوقايةمنالمرضمنخلالالتطعيم
(HPV)

الكلمات المفتاحية: سرطان عنق الرحم ، فيروس الورم الحليمي البشري، العدوى المزمنة ، الوقاية ، الفحص ، التطعيم.الخلايا الحرشفية ،

Introduction

Le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus courant chez la femme dans le monde, et l'on estimait à 604 000 le nombre de nouveaux cas et à 342 000 le nombre de décès en 2020. Environ 90 % des nouveaux cas et des décès dans le monde en 2020 sont survenus dans des pays à revenu faible ou intermédiaire (**Sung H ,Ferlay J 2020**).

Le cancer du col de l'utérus correspond à la présence de cellules anormales au sein de la muqueuse qui recouvre le col de l'utérus, c'est-à-dire la partie basse de l'utérus qui fait la jonction avec le vagin. Ces cellules deviennent anormales en cas d'infection prolongée par un virus, l'HPV, transmis par voie sexuelle. La transformation des cellules du col en cellules cancéreuses est lente : elle est liée à la présence chronique des papillomavirus au niveau du col pendant au moins 10 à 15 ans **(www.vidal.fr).**

Une infection persistante par un papillomavirus humain à haut-risque oncogène (HPV-HR), transmis par voie sexuelle, est la condition nécessaire au développement de quasiment tous les CCU **(Muñoz N, Bosch FX 2003).**

Les génotypes les plus fréquemment associés au CCU sont les HPV-HR 16 et 18. Le HPV-HR 16 est associé à un risque de cancer 10 fois supérieur aux autres génotypes de HPV-HR.

La persistance de l'infection par un HPV-HR au niveau du col de l'utérus, et sa transformation vers des lésions précancéreuses et un cancer, est favorisée par une parité élevée, le tabagisme, la contraception orale et une baisse de l'immunité. (**Schiffman M, Doorbar J 2016**).

Les femmes vivant avec le VIH sont exposées à un risque six fois plus élevé de contracter un cancer du col de l'utérus que les femmes séronégatives.

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

Deux vaccins pour la prévention des infections à papillomavirus liées au cancer du col sont actuellement commercialisés en France : CERVARIX et GARDASIL 9. Ces vaccins ne sont

pas interchangeables et toute vaccination commencée avec l'un d'eux doit être menée à son terme avec le même vaccin.

L’objectif de notre travail est basé sur la présentation théorique de l’intérêt de ces vaccins dans la prévention contre l’infection virale HPV chez la femme adulte**.**

Chapitre I :

Généralités Sur

L’appareilGénitale Femelle

L'appareil génital femelle est constitué d'organes génitaux externes et d'organes génitaux internes. Lesorganesgénitauxexternes comprennent:

- ✓ Levaginetlavulvequisontlesorganesdelacopulation ;
- ✓ les glandes mammaires sont les organes de la lactation

Lesorganesgénitauxinternescomprennent :

- ✓ lesglandes élaborantlesgamètesfemelles« lesovaires »;
- ✓ deuxconduitsamenantlesovulesjusqu'àl'organedelanidation« lestrompesutérinesou trompes de Fallope ».
- ✓ l'organe de la nidation et la gestation où se développe l'ovule fécondé : « l'utérus »(**Qasmieh O, 2012**)

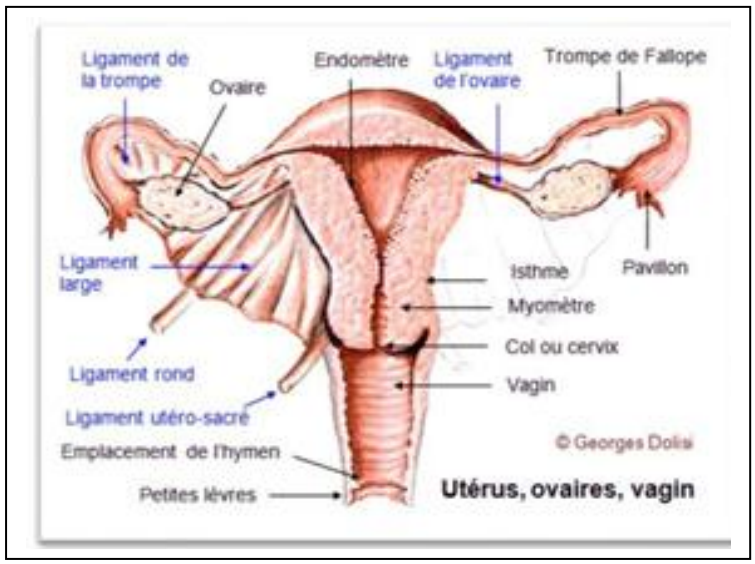


Figure1: L'appareilgénitaleféminine (**Qasmieh O, 2012**)

1- Les ovaires :

Ce sont les gonades femelles, organes de la reproduction, au même titre que les testicules chez l'homme. Ils sont au nombre de deux, en formeovoïde, et sont situés dans la cavité pelvienne, de chaque côté de l'utérus, auquel ils sont reliés par les trompes de Fallope. De forme, ils mesurent 4 cm sur 2 cm **(histologie et pathologie des organes).**

1.1Dimensions de l'ovaire :

En forme d'un ovoïde, les ovaires mesurent en effet de 3 à 5 cm de hauteur chacun, 2 cm de largeur et 1 cm d'épaisseur. Leur forme et leur taille varient au cours de la vie d'une femme. Lisses avant la puberté, ils deviennent légèrement bosselés lors de la période d'activité génitale

du fait des nombreuses cicatrices consécutives aux ruptures de follicules ovariens. Après la ménopause, ils redeviennent lisses et s'atrophient**.**

1.2 Structure histologique des ovaires :

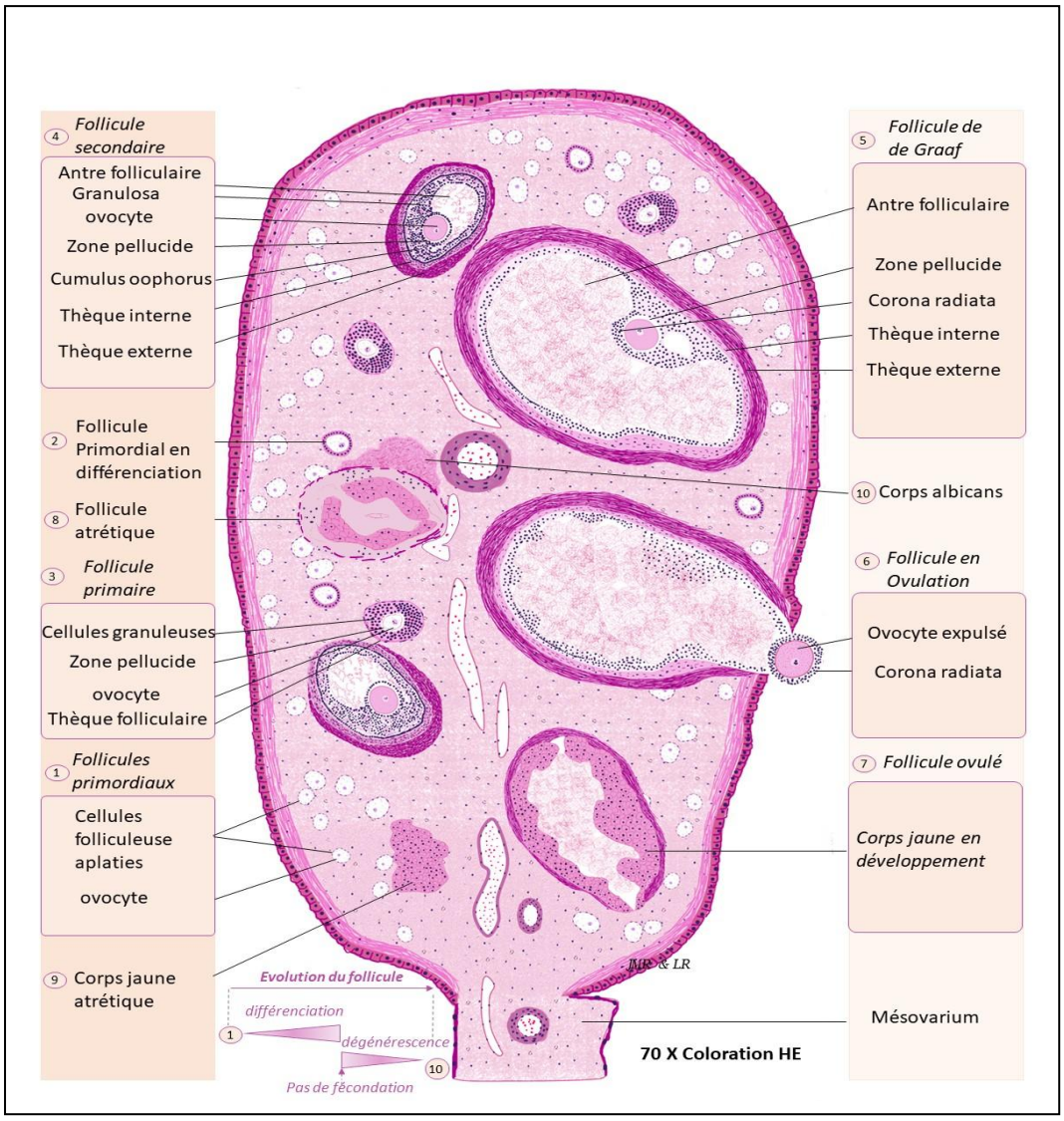


Figure 2 : Schéma représentant la structure histologique d'une coupe transversale au niveau d'un ovaire mature(**Benchimol 2014**)

1.1Fonctions des ovaires :

Les ovaires sont les organes qui produisent les ovules. Ils ont également pour fonction la sécrétion des hormones sexuelles féminines (œstrogène ; progestérone) qui interviennent dans :

- le développement des caractères sexuels secondaires ;
- le cycle menstruel ;
- la nidation de l'œuf ainsi que
- le développement du placenta.

A la puberté, l'ovogénèse se poursuit sous l'action des hormones gonadotropes hypophysaires **FSH** (hormone stimulant le follicule) et **LH** (hormone lutéinisante). A ce stade, au cours de chaque cycle ovarien, environ 20 follicules primordiaux, non développés, débutent le processus de maturation. Généralement un seul d'entre eux arrive à maturation complète et à ovulation. Les autres dégénèrent (atrésie) avant ovulation. Après ovulation s'il n'y a pas de fécondation le follicule mature fini également par dégénérer. La maturation d'un follicule et stimulées par la FSH et se traduit par des modifications de l'ovocyte, tels que poursuite de la méiose et modifications structurales permettant de caractériser les différents stades de maturation du follicule.

Dans l'ovaire mature on peut ainsi identifier 4 types de follicule du moins volumineux au plus volumineux: (1) Les follicules primordiaux, (2) les follicules primaires, (3) les follicules secondaires et (4) les follicules de de Graaf (Figure 2) **(Benchimol 2014).**

2. Les Trompes de Fallope :

Les trompes de Fallope, qui constituent, avec les ovaires, les annexes de l'utérus, sont des tubes de 7 ou 8 centimètres de long prolongés par les pavillons tubaires.Les trompes de Fallope se situent de chaque côté de l'utérus. Elles ressemblent à deux cornes de bélier terminées par un pavillon et sont composées d'un épithélium cylindrique simple et cilié.Elles sont composées, du pavillon vers l'utérus :

- ✓ du pavillon ;
- ✓ de l'ampoule, le lieu de la fécondation ;
- ✓ de l'isthme ;
- ✓ du segment utérin ;
- ✓ de l'ostium.

Durant le cycle menstruel, l'ovule libéré par l'ovaire au moment de l'ovulation est capté par le pavillon, puis les cils tapissant la paroi interne de la trompe l'acheminent vers l'utérus. Le plus

souvent, c'est au niveau du tiers externe de la trompe qu'a lieu la rencontre entre l'ovule et le spermatozoïde.

Les trompes de Fallope mesurent environ 12 à 15 centimètres, pour un diamètre de 1 centimètre aux zones les plus étroites, jusqu'à 3 centimètres au niveau des pavillons **(Benchimol 2014)**

2.1 Structure histologique des trompes de Fallope :

Les trompes utérines, ou trompes de Fallope, sont des conduits de 8 ou 9 centimètres de longueur. Leur extrémité libre, en forme de pavillon et bordée de franges, s'ouvre en face d'un ovaire. Leur paroi contient une importante musculature lisse, et des cils tapissent leur face interne. L'autre extrémité des trompes débouche dans les coins supérieurs de l'utérus, les cornes utérines.Une coupe transversale au niveau de l'ampoule montre quatre tuniques :

- Une muqueuse, soulevée par de hauts plis insérés sur une couronne marginale. Ces plis peuvent être simples ou se compliquer de replis secondaires et tertiaires ou même former des arborisations étendues dans presque toute la lumière tubaire., L'épithélium de cette muqueuse est de type prismatique simple et se compose de quatre types de cellules ; les plus nombreuses sont les cellules ciliées et les cellules non ciliées (dont la proportion varie suivant le moment du cycle) ; on peut voir aussi quelques cellules basales et des cellules intercalaires(dont la lutte contre les Escherichia coli)**.** Le chorion est de type conjonctivo-vasculaire.
- La musculeuse est disposée sur deux couches, une circulaire interne, une longitudinale externe, celle-ci mal individualisée à sa périphérie ;
- La tunique conjonctive sous-séreuse, épaisse, conjonctivo-élastique, contient aussi des fibres musculaires lisses plexiformes, des vaisseaux sanguins et lymphatiques ; enfin
- La tunique séreuse péritonéale.**(histologie et pathologie des organes)**

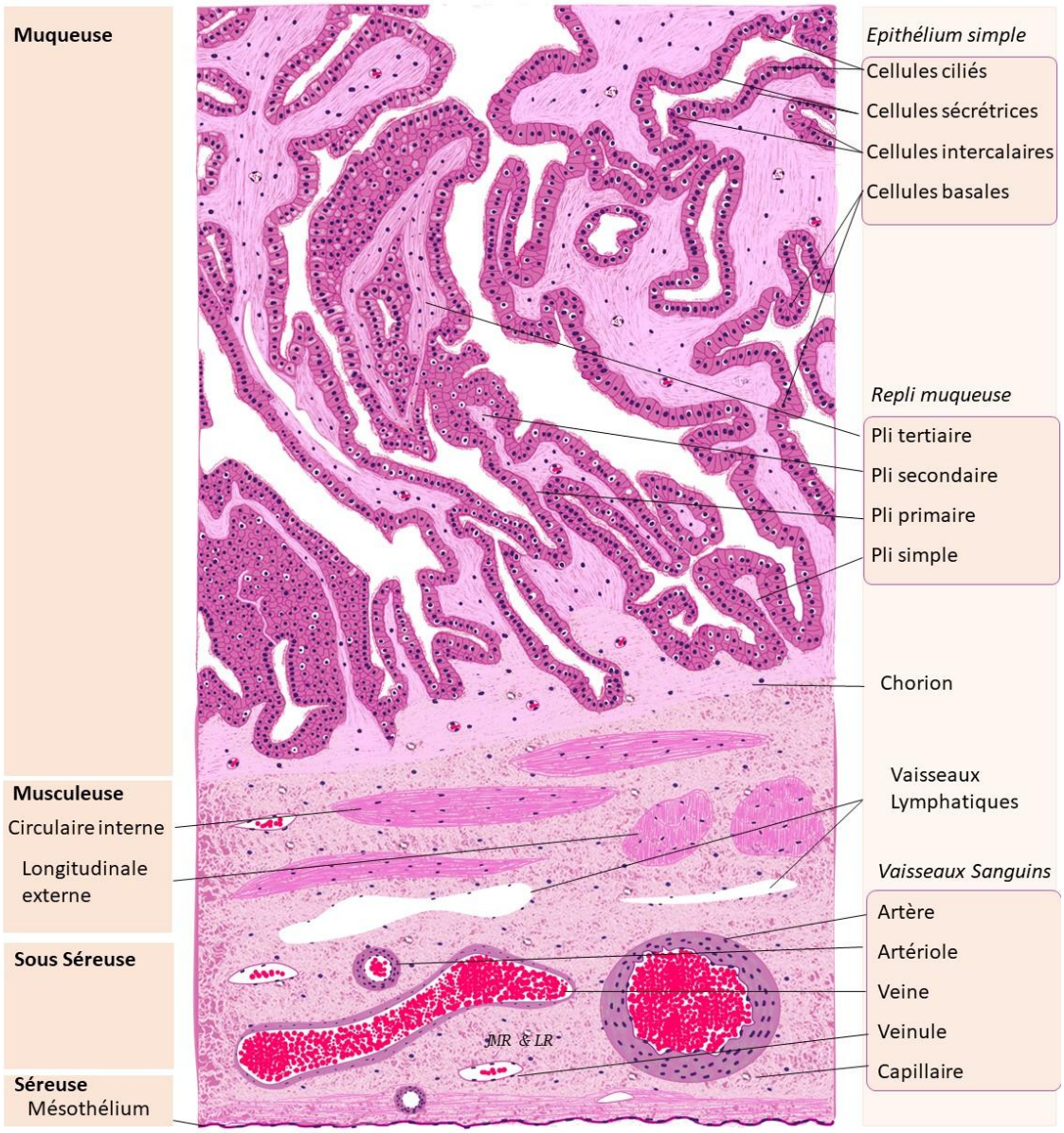


Figure 3 : Schéma représentant la structure histologique d'une coupe transversale au niveau de la trompe de Fallope chez la femme adulte (**Benchimol 2014**)

2.2 : <u>Fonction des trompes de Fallope :</u>

Les trompes utérines ou trompes de Fallope sont deux conduits qui s'étendent de l'utérus aux ovaires. L'ovule expulsé par l'ovaire au moment de l'ovulation est capturé par le pavillon de la trompe, par les franges tubaires. Il est transporté ensuite vers l'utérus grâce à des cils qui constituent la muqueuse tubaire. La fécondation de l'ovule par le spermatozoïde se fait dans la trompe. L'embryon ainsi formé est propulsé par les cils dans la cavité utérine.

3: L'utérus :

C'est un **organe musculaire** creux destiné à accueillir l'œuf fécondé. Cet organe impair, est situé dans le bas-ventre ;au centre de la cavité pelvienne entre la vessie en avant et le rectum en arrière.L'utérus a globalement une forme triangulaire, la pointe est dirigée vers le bas où se situe le col de l'utérus qui donne sur le vagin. Les cornes utérines situées sur les côtés se poursuivent en un conduit fin (les trompes de Fallope) jusqu'aux ovaires.

En dehors de la grossesse, l'utérus est habituellement penché en avant. Chez les femmes qui n'ont pas eu d'enfants, il mesure 8 cm de long sur 5 cm de large et 2,5 cm d'épaisseur chez la multipare. Chez la nullipare l'utérus mesure 6,5 centimètres de longueur, 4 centimètres de largeur et 2 centimètres d'épaisseur. La taille de l'utérus passe à 35 centimètres en fin de grossesse (utérus gravide).
La muqueuse interne de la paroi utérine, appelée endomètre, est sensible aux hormones sexuelles féminines (lesœstrogènes). Au cours du cycle menstruel, l'épaisseur de l'endomètre augmente pour favoriser l'implantation du futur embryon.

3.1 Structure histologique de l'utérus :

La muqueuse utérine ou endomètre est constituée d'un épithélium et d'un chorion ; elle subit d'importantes variations de structure liées aux variations hormonales du cycle féminin.
Nous décrirons son aspect au milieu de la période de prolifération (phase oestrogénique) et au milieu de la période de sécrétion (phase oestro-progestative) :

1. Période de Prolifération :

- L'épithélium superficiel est de type simple prismatique avec cellules ciliées et cellules sécrétrices. Il s'invagine pour former des glandes tubuleuses droites à lumière étroite, contournées ou bifurquées en profondeur ; souvent sectionnées transversalement ou obliquement, ces glandes se présentent comme des formations arrondies ou ovalaires ; on peut y voir des figures de mitoses.Vers la fin de la période de prolifération, c'est tout le tube glandulaire qui prend un aspect sinueux.

- Le chorion ou stroma est un tissu conjonctif à nombreuses cellules, rares fibres collagènes et substance fondamentale abondante. Les mitoses y sont assez nombreuses et cette prolifération cellulaire entraîne une augmentation de l'épaisseur de la muqueuse. Le chorion est vascularisé par des artérioles en profondeur (artères spiralées) qui croissent avec la muqueuse et développent un réseau capillaire sous-épithélial.

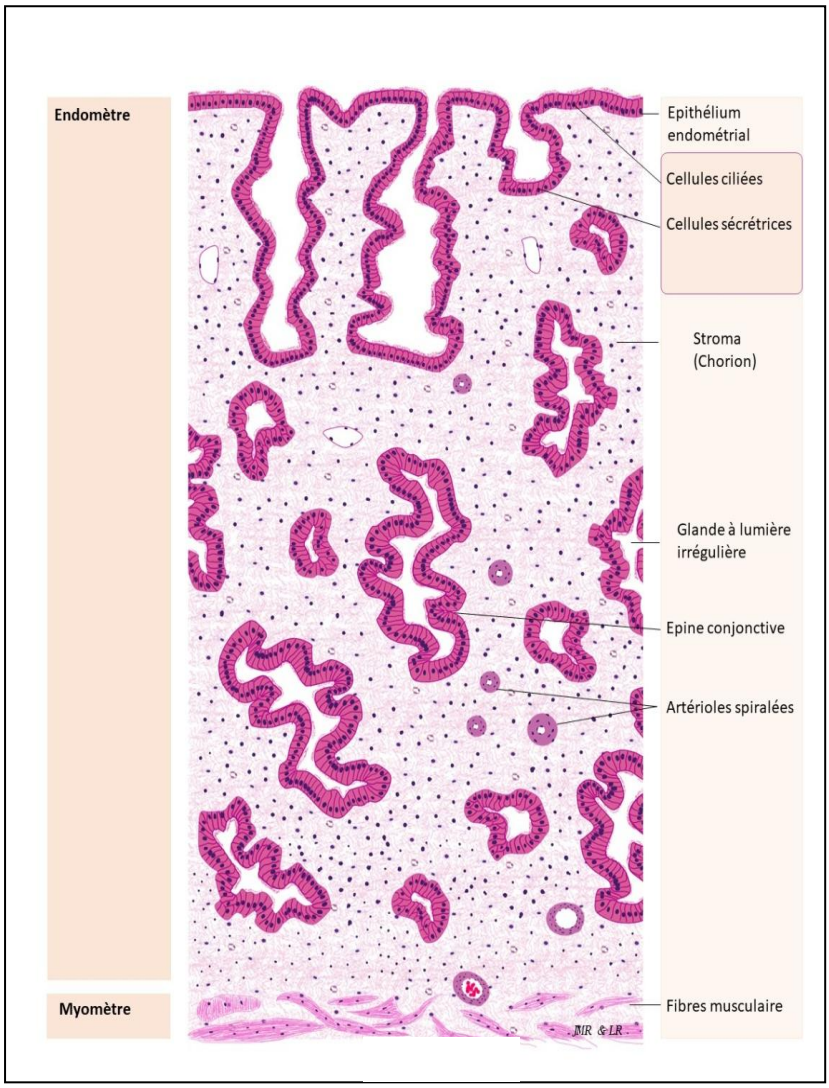


Figure 4 :Schéma représentant la structure histologique d'une coupe transversale dans la muqueuse utérine en phase post-ovulation (**Benchimol 2014**)

2. Période de sécrétion :

La muqueuse est plus épaisse. Les cellules de l'épithélium et du chorion ont cessé de se diviser. Les glandes ont pris une forme irrégulière, contournée ; leur lumière, large, est rétrécie par des « épines conjonctives » soulevant l'épithélium, d'où un aspect en dentelle caractéristique. Les

cellules épithéliales se chargent de glycogène ; des sécrétions s'apparaissent dans la lumière glandulaire. Les sections d'artères spiralées sont plus nombreuses, les capillaires sont dilatés.

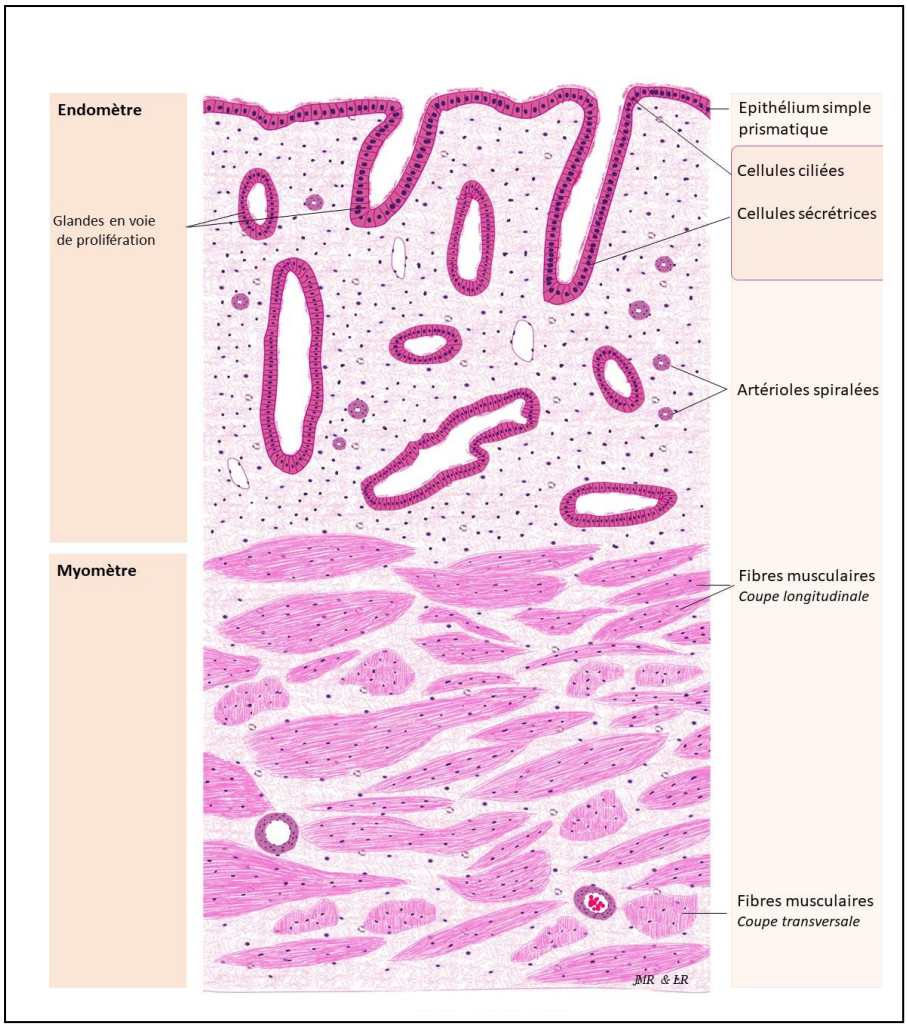


Figure 5 :Schéma représentant la structure histologique d'une coupe transversale dans la muqueuse utérine en phase pré-ovulation (**Benchimol 2014**)

3.2. Les fonctions de l'utérus :

L'utérus est l'organe destiné à contenir l'œuf fécondé, à assurer son évolution (embryon puis fœtus) et à l'expulser lorsqu'il est arrivé au terme de son évolution. L'utérus est un organe creux, à parois musculaires (le muscle utérin est appelé « myomètre). Sa cavité communique avec les trompes de Fallope et avec la cavité vaginale. La cavité utérine est tapissée d'une muqueuse appelée « endomètre ». La desquamation périodique de l'endomètre constitue les règles.

Lorsqu'il y a une fécondation, l'œuf fécondé s'implante dans l'endomètre.Les contractions utérines en fin de grossesse témoignent généralement du début du travail.

3.3 : Lecolutérin :

Le col utérin a une structurecylindriqueunpeurenfléasapartiemoyenneetseradiviséendeuxparties :

- ✓ zone d'insertion du vagin : une partie supravaginalequiprolongele coletestvisibledansla cavité pelvienne,
- ✓ une partie intra vaginale visible au spéculum et palpable partouché vaginalet rectal. Cetteextrémitéintravaginaleestpercéeparunorifice à sapartieinférieure ; l'orifice externeducol.Il se prolonge à l'intérieur del'utérusparunecavité; lecanal cervical**(Qasmieh O 2021)**.

L'utérus pèse environ 50 grammes chez la nullipare et 70 grammes chez la multipare. Le col fait environ 1/5 de l'organe et mesure 2 à 3 cm de longueur, 2 à 3 cm d'épaisseur avecuncanal cervical de2 à3mm dediamètre.

3.3.1 : Structure histologique du col utérin :

La partie du col utérin en rapport direct avec le vagin, l'**exocol**, est recouverte d'un épithélium épidermoïde peu différent de l'épithélium vaginal ; comme lui, il répond aux variations cycliques du taux des hormones ovariennes. Le chorion de la muqueuse exo-cervicale est dense et de type papillaire.

Le canal cervical, ou **endocol**, présente un relief en « plis palmés » sur ses faces antérieure et postérieure. L'épithélium de la muqueuse endocervicale est de type prismatique simple à petites cellules mucipares et rares cellules ciliées.

Cet épithélium s'invagine en glandes muqueuses à lumière irrégulière, formant des tubes simples ou ramifiés, des cryptes de configurations diverses et parfois des cavités fermées remplies de mucus (kystes de Naboth). Le chorion entourant ces glandes est dense, riche en fibres conjonctives.

Cette muqueuse ne subit pas de modifications cycliques autres que l'augmentation de la sécrétion de mucus en phase œstrogénique.

La transition entre l'épithélium de l'exocol et celui de l'endocol est brusque et se fait normalement à l'intérieur du canal cervical, près de l'orifice vaginal du col. Cette **zone de jonction** présente une grande importance dans la pathologie du col.

La partie centrale du col montre quelques faisceaux de fibres musculaires lisses dans un tissu conjonctif dense bien vascularisé.

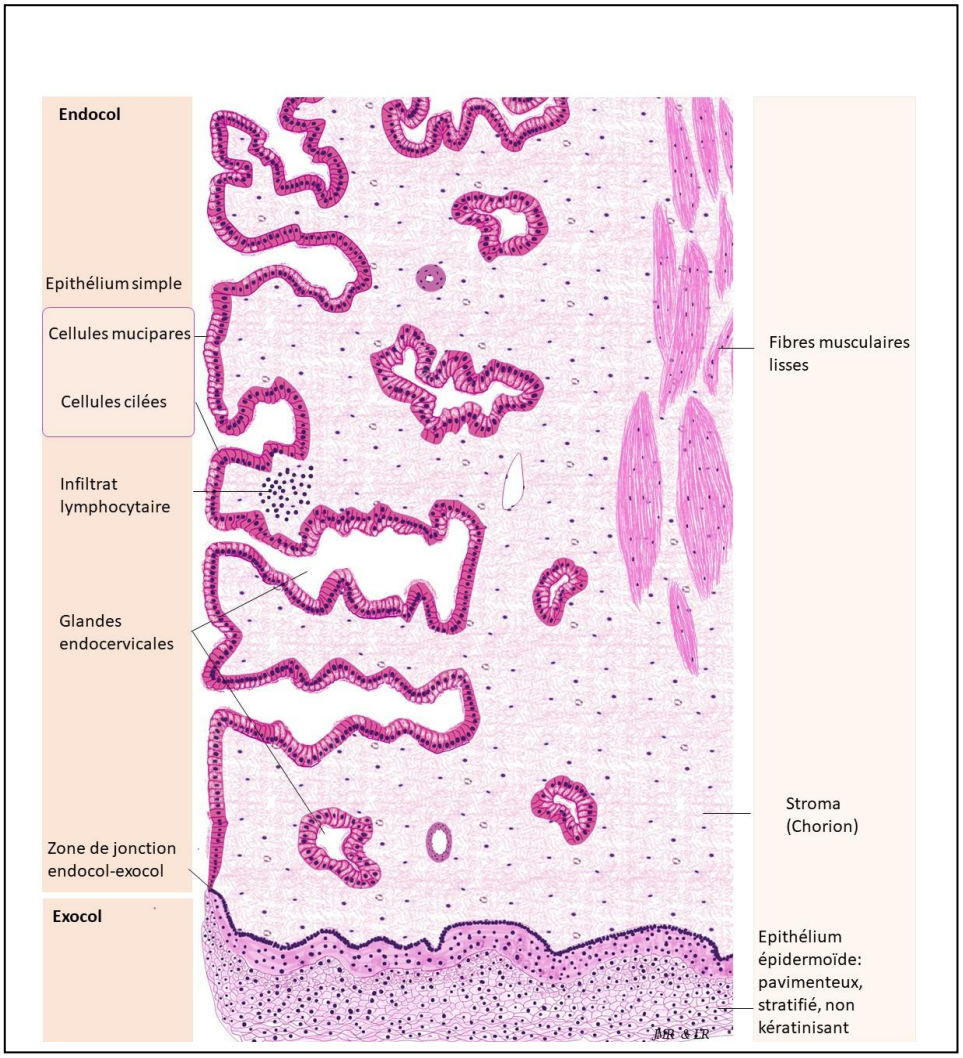


Figure 6 :Schéma représentant la structure histologique d'une coupe transversale du col utérin (**Benchimol 2014**)

3.3.2. Les fonctions ducolutérin :

- ✓ Le col de l'utérus est le lieu de passage, au moment des menstruations, des excrétions utérines, qui s'écoulent vers le vagin et l'extérieur.
- ✓ Après un rapport sexuel, le col laisseremonter le liquide séminal contenant les spermatozoïdes vers le corps de l'utérus puis vers lestrompes et les ovaires pour éventuellement féconder un ovule.
- ✓ A la fin de la grossesse le colutérin se modifie, et quand arrive le moment de l'accouchement, il s'efface complètement pourlaisserpasserlebébéet permettrelanaissance.

3.3.3 : Les affections du col utérin :

La cervicite est une inflammation du col de l'utérus (la partie basse et étroite de l'utérus qui mène au vagin). Elle peut être provoquée par une infection ou une autre maladie. La cervicite est souvent causée par une maladie sexuellement transmissible, mais peut être due à d'autres pathologies.

3.3.3.1 : Les infections fongiques:

Exemple : La candidose :

Une infection vaginale aux levures est une infection fongique du vagin et/ou de la vulvequi se manifeste par des lésions cutanéo-muqueuses. Une infection aux levures peut également affecter la région anale. Ce type d'infection est causé par une prolifération de levures ou de candida « un champignon qui se trouve normalement dans le vagin, la bouche et le tube digestif, ainsi que sur la peau ». *Candidaspp* fait partie de la flore normale qui colonise le corps humain. Lorsque le système immunitaire maintient un équilibre de candida. Cependant, il peut y avoir rupture de cet équilibre lorsque le système immunitaire est affaibli ou e cas de prise importante d'antibiotiques, ce qui peut conduire à une infection aux levures.

Une infection aux levures se manifeste par :

- ✓ des démangeaisons ou des sensations de brûlure vaginales ;
- ✓ des rougeurs ou une enflure de la vulve ;
- ✓ un écoulement blanc épais du vagin ;
- ✓ une sensation de brûlure durant la miction (au moment d'uriner).

3.3.3.2. Les infections bactériennes :

Exemple 1: Chlamydia Trachomatis :

La Chlamydia est considérée comme la principale cause d'infection sexuellement transmissible d'origine bactérienne, responsable d'infections génitales chez l'homme et la femme, *Chlamydiae trachomatis* représente la première cause d'infection sexuellement transmissible d'origine bactérienne et touche plus particulièrement les populations jeunes.

Si l'infection est le plus souvent asymptomatique, l'inflammation chronique engendrée par les infections à *Chlamydiatrachomatis* peut être à l'origine de stérilité masculine ou féminine. La transmission du germe est possible transmissible lors des rapports sexuels. Elle est également possible de la mère à l'enfant lors de la grossesse ou d'un accouchement par voie basse. Si la mère est infectée, la transmission se fait dans 60 à 70% des cas lors de la naissance.

Les derrières études montrent que l'infection à *Chlamydiatrachomatis* est un facteur favorisant la transmission du VIH.

Exemple 2 : Le gonocoque :

Le gonocoque est le nom usuel donné à une bactérie dont le nom scientifique est *Neisseriagonorrhoeae*. Cette bactérie est responsable d'infections des organes génitaux. Les infections ainsi causées font parties des infections (ou maladies) sexuellement transmissibles (IST ou MST), c'est-à-dire transmissibles lors des rapports sexuels.Les symptômes de l'infection se manifestent après une période d'incubation rapide allant de 2 à 7 jours.

Chez la femme, l'infection à gonocoque se caractérise par une inflammation du vagin et de la vulve, les symptômes sont caractérisésle plus souvent par une inflammation du col de l'utérus. Cependant celle-ci n'est pas toujours visible lors du prélèvement vaginal. Les signes les plus classiques d'infection sont : des pertes purulents (leucorrhées), une sensation de gêne/douleur au niveau du bas ventre et parfois des signes d'urétrites (notamment avec difficulté pour uriner).

3.3.3.3 : les infections virales :

Exemple 1 : l'herpès :

L'herpès génital est une infection sexuellement transmissible (IST) de l'homme ou de la femme qui est provoquée par le virus "herpès simplex". Cette infection concerne environ 20% des adultes sexuellement actifs. Après la primo-infection, le virus reste dans l'organisme et s'y "endort", pour se manifester plus tard lors de poussées, par de petites vésicules, parfois douloureuses et remplies de liquide, situées sur ou près des organes sexuels.

L'herpès génital entraîne l'apparition de vésicules au niveau du vagin, du col de l'utérus et sur la vulve, mais également près de l'anus. Des lésions peuvent aussi apparaître sur les cuisses ou les fesses. Des ganglions sont généralement présents au niveau de l'aine.

Chez l'homme, l'herpès génital entraîne l'apparition de vésicules sur le pénis, autour des testicules, près de l'anus, ou sur les cuisses et les fesses. Comme chez la femme, des ganglions peuvent être présents.

Exemple 2 : le papillomavirus humain HPV :

Les HPV sont des virus non enveloppés, leur capside est formée de 72 capsomères, disposés selon une symétrie icosadrique, le génome des HPV est constitué d'un ADN circulaire double brin qui comporte une dizaine de phases ouvertes de lecture (ORF) regroupées en deux régions : région E(Early) codant les protéines fonctionnelles(E1, E2, E3, E4, E5, E6 et E7) et la région L (Late) codant les protéines de la capside L1 et L2.

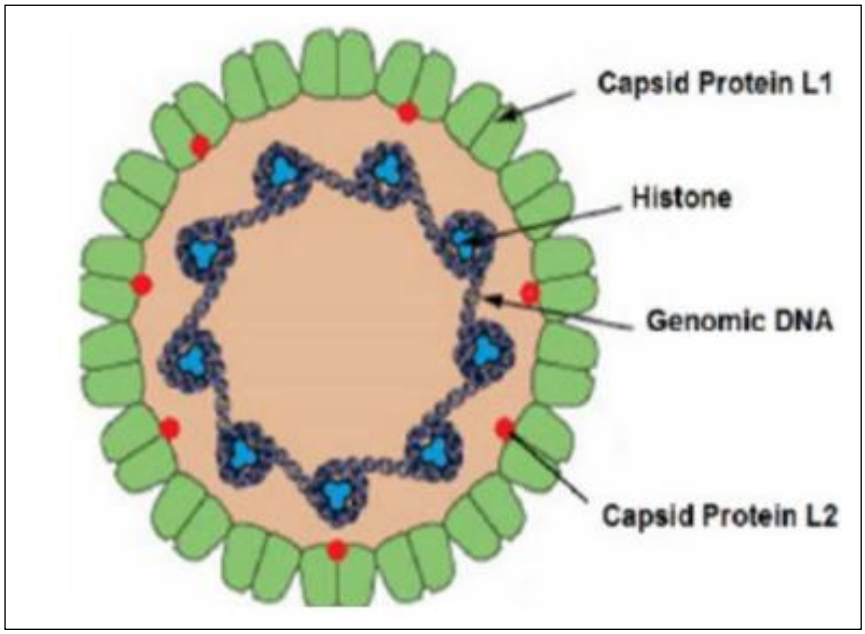


Figure 7 : Structure papillomavirus humain(**Tommasino M 2017**).

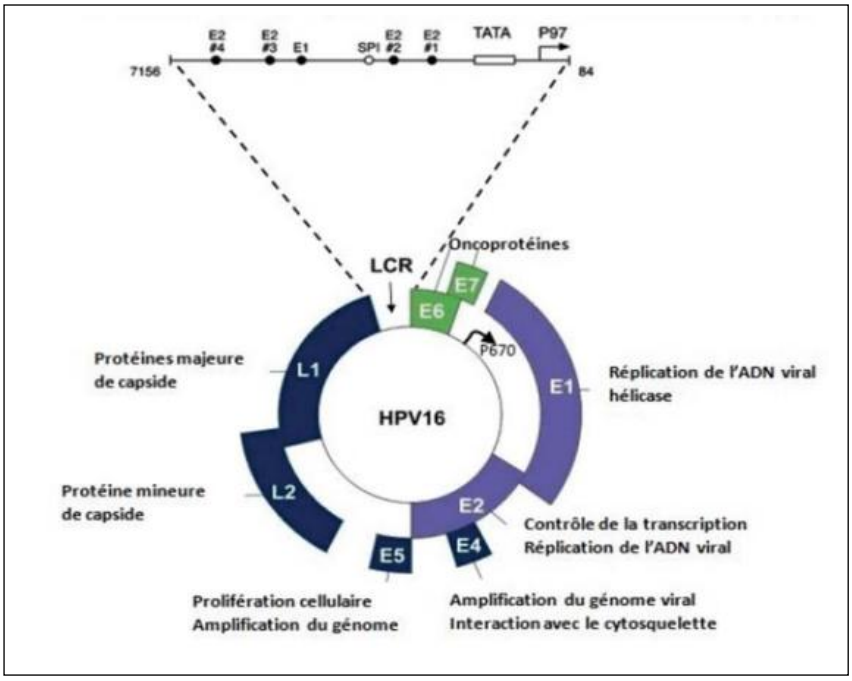


Figure 8 : Organisation génomique du papillomavirus humain(**Tommasino M 2017**).

Dans cette catégorie de virus on distingue :

- ✓ Les HPV cutanés qui sont responsables de verrues ou d'épidermodysplasieverruciforme ;

- ✓ Les HPV muqueux subdivisés en deux groupes :
- les HPV dits à haut risque oncogène responsables du cancer du col utérin.
- les HPV dits à bas risque oncogène responsables de condylomes.

Tableau I : Manifestations cliniques des principaux types d'HPV cutanés et muqueux (**Mosonego, 2006**).

		Types d'HPV les plus fréquents	Autres types d'HPV moins fréquents	Expression clinique
HPV cutanés		1.2.3.4.10	26à29.38.41	Verrues plantaires
		5.8	9.10.12.14. 15.17.19à 25	Epidermodysplasieverruciforme
		5.8.14.17.20		Carcinomes épidermoïdes
HPV muqueux	**HPV-BR**	6.11	42à 45	Condylomes acuminés Papillomes laryngés. Conjonctivaux.Buccaux.
	HPV-HR	16.18	31.33.35.39. 45.51.52.56. 58.59.66.68.	Cancer de col utérin et lésions précancéreuses Carcinomes : pénis. Vulve. Vagin. Anus.

1) : Epidémiologie de l'infection génitale à HPV :

L'infection par les HPV génitaux est une IST touchant principalement les femmes jeunes entre 20 et 30 ans et acquise très précocement lors de la vie sexuelle.

D'après l'OMS, la prévalence mondiale des infections à HPV est estimée à 660 millions de personnes infectées.Il a été démontré que le risque à dix ans pour développer un CIN3 ou un cancer était de 17,2% pour l'infection à HPV 16 et de 13,6% pour l'HPV 18 Parmi les génotypes d'HPV à bas risque oncogène, les types 6 et 11 seraient retrouvés dans près de 90% des lésions (condylomes et LSIL).

2) : L'incidence de l'infection :

Les incidences les plus élevées, sont retrouvées en Amérique du Sud et en Afrique, alors que les plus basses sont observées en Europe, Amérique du Nord et surtout en Asie.

3) : Mode de transmission des HPV :

Les infections à HPV sont le plus souvent transmises lors de contacts intimes peau à peau. Les rapports sexuels avec pénétration vaginale et anale sont propices à cette dissémination. D'autres modes de transmission sontdécrits mais voies mineures de contamination (**Djigma, 2011).**

➢ Transmission sexuelle de l'HPV :

Les rapports sexuels sont le premier mode de transmission génitale des HPV (**Thomas *et al.*, 2001; Czegledy,2001**). Cette transmission se fait par contact direct entre muqueuses génitales au cours d'une relation sexuelle. L'infection par HPV chez la femme augmentait avec le nombre de partenaires sexuels qu'elle a pu avoir au cours de sa vie. Ce phénomène apparait aussi chez l'homme mais à un degré moindre (**Winer*et al.*, 2005**). L'infection survient précocement, souvent dès les premiers rapports sexuels. La prévalence est maximale pour la tranche d'âge 20-25 ans (**Attal, 2012**). L'infection à HPV est une des 3 plus fréquentes infections sexuellement transmissibles (IST) (**Roquille, 2009**).

➢ Transmission non sexuelle de HPV :

La transmission des HPV peut également être indirecte, par contact avec des objets (vêtements, serviettes de toilette, draps…) et des surfaces contaminés (piscines et douches qui favorisent la propagation des verrues plantaires) (**Roquille, 2009**).

La transmission de la mère à l'enfant lors du passage dans la filière génitale infectée reste une voie de transmission accessoire actuellement démontrée grâce au développement des nouvelles techniques moléculaires (**Czegledy, 2001**).

La transmission de l'HPV par ingurgitation de sang maternel, de liquide amniotique, de sécrétions vaginales, restent controversées car aucune phase virémique dans le cycle de HPV n'a été démontrée à ce jour. Il en est de même pour la transmission sanguine. L'infection par HPV est localisée au niveau des épithéliums cutanéo muqueux se trouvant dans les cellules basales sans passage sanguin (**Diigma, 2001**).

4) : Cycle viral du HPV :

- Pénétration du virus dans la cellule, les particules de papillomavirus sont internalisées lentement et ce par un mécanisme dépendant de l'endocytose par la voie des clathrines pour HPV16 (**Culp*et al.*, 2004; Day *et al.*, 2003**). Cependant, ce mode d'entrée ne

semble pas être conservé entre les différents types d'HPV (**Sappet *al*., 2009**).

- Le transfert de l'ADN viral au noyauest alors facilité par la protéine mineure de la capside L2 et par le démantèlement des ponts disulfures intra- capsomérique dans l'environnement réducteur de la cellule (**Li *et al*., 1998 b**).

Les virions plus ou moins dégradés sont relâchés dans le cytosol. La taille des capsides de papillomavirus ne leur permet pas de diffuser passivement dans le cytosol. Elles doivent donc utiliser un processus actif impliquant le cytosquelette pour rejoindre le noyau (**Roquille, 2009**).

- Les virions sont transportés vers le noyaude la cellule via le réseau protéique du cytosquelette.
- La décapcitationse fait juste avant l'entrée de l'ADN viral dans le noyau ou la réplication virale commence (**Motagne, 2010**).

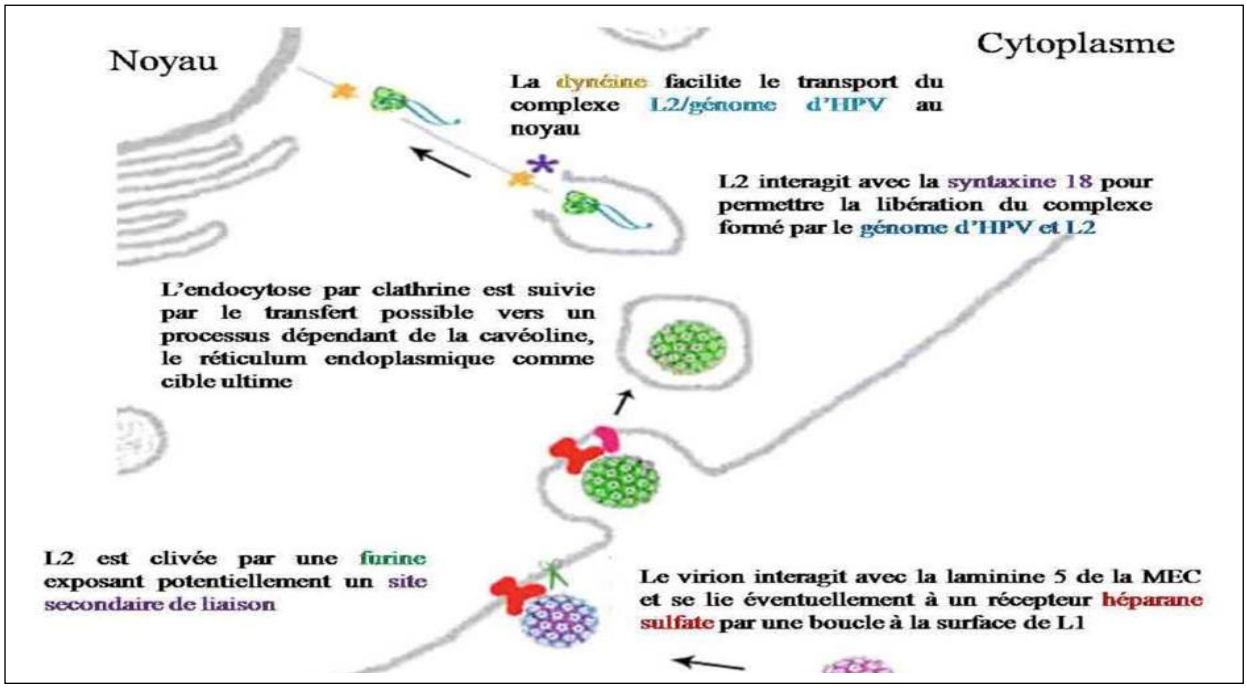


Figure 9 : Les étapes de pénétration du virus dans la cellule puis dans le noyau cellulaire(**Pereira, 2009**).

5) : Les mécanismes moléculaires de l'oncogenèse induite par HPV :

L'onco-protéine E6 interagit avec la protéine cellulaire p53 qui est un suppresseur de tumeur essentiel au maintien de l'intégrité du génome et dont l'activation induit un arrêt du cycle cellulaire en phase G1, voir l'apoptose des cellules altérées. Dans les cellules transformées par

les HPV à haut risque, E6 se lie à une protéine de la famille des E3 ligases, E6-AP, pour former un complexe ternaire avec p53, qui aboutit à sa persistance non fonctionnelle, et par la suite à sa dégradation par le protéasome.

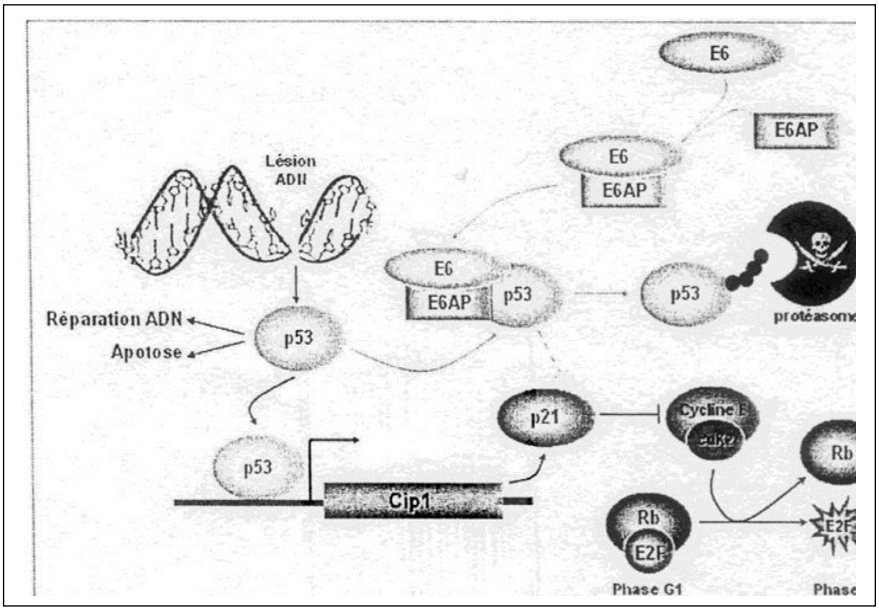


Figure 10 : Schéma représentant le mode de d'interaction entre l'onco-proteine E6 et la protéine p53(**Gudleviciene Z *et al* 2015**).

L'interaction E6/E6AP permet à E6d'ubiquitiner la protéine p53(ubiquitine), et conduit à la dégradation de p53 par le protéasome (la repense physiologiqueaux lésions de l'ADN, médiée par p 53et donc inhibée la cycline E/cdk2 est active et phosphoryle pRb d'où la libération du facteur de transcription E2F/DP. Le check point G1/S est donc franchi. Flèches : influences de la protéine E6 vous refaites la frappe de ce paragraphe(**GudlevicieneZ *etal* 2015**).

Dans les conditions du cycle cellulairee normal, la phosphorylation de la pRb par les complexes CDK4 /cycline D et CDK2 /cycline E bloque le facteur de transcription E2 F qui est essentiel à l'activation transcriptionnelle des gènes impliqués dans la stimulation de la prolifération cellulaire et permet l'entrée en phase S. Dans les conditions anormales liées à une infection par HPV, la protéine E7 bloque l'action de pRb en se fixant spécifiquement à la forme hypophosphorylée de pRb , ce qui libère E2F.E2F peut alors activer les gènes nécessaires à la transition G1/S ,alors que dans la phase S , la protéine E7 se lie à la protéine p107 et va permettre au facteur E2F de rester plus longtemps actif et induire une dérégulation du cycle cellulaire. (**GudlevicieneZ *etal* 2015**).

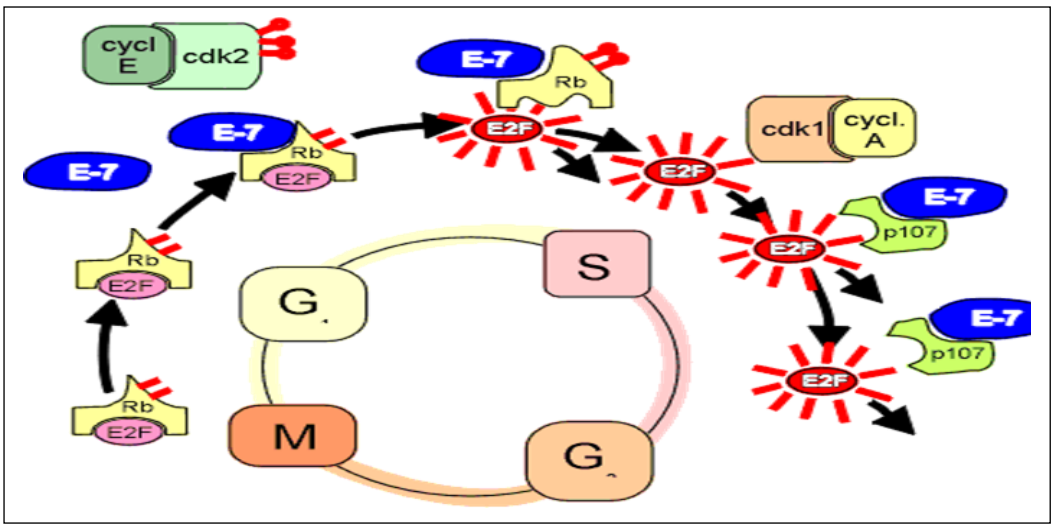


Figure 11 : Schéma représentant le mode d'interaction entre l'onco-protéine E7 et la protéine Rb**(GudlevicieneZ *etal*2015)**

Le gène E7 se combine avec la protéine Rb en déplaçant la liaison cycline E- Cdk2. Il active ainsi le facteur E2F. Alors que dans la phase S, le couple Cdk1 –cycline A doit se combiner avec la protéine Rb pour inhiber l'activité du facteur de transcription E2F , la protéine E7 se lie à la protéine Rb préférentiellement et va permettre au facteur au facteur E27 de rester plus longtemps actif.

6) : La protéine P53 et le cancer du col utérin :

La p53 est présente en très petite quantité dans les noyaux de cellules normalesmais en grande abondance dans les cellules tumorales. On peut la détecter par immunohistochimie par les anticorps monoclonaux anti-p53.

Près de 50% des cancers humains ont une p53 mutée qui a perdu ses capacités anti proliférative et anti apoptotiques. Dans les cancers du col de l'utérus (toujours associées à l'HPV), la situation est particulière. Une protéine virale (protéine E6) se fixe spécifiquement sur p53 et la détruit ce qui conduit à la même situation qu'une tumeur ayant une p53 mutées au niveau de l'aine. **(HarrisSandLevineAJ.2005).**

Chapitre II

Cancer du col utérinet méthodes de prévention (vaccinationanti-HPV)

II.1 : Le cancer du col utérin :

Le cancer du col de l'utérus correspond au développement d'une tumeur maligne au sein de ses tissus. C'est un cancer sexuellement transmissible impliquant un virus : le virus HPV d'un type particulier « dit à haut risque » (ou oncogène) (**Nicolas Duport, 2007**). C'est une pathologie d'évolution lente (**Attal, 2012**). Sur une quinzaine d'années. les lésions précurseurs de cette pathologie débutent généralement à la jonction entre les muqueuses épidermoïde et glandulaires du col de l'utérus. Il met donc cette zone en perpétuel remaniement, car elle correspond à un site privilégié d'infection par les papillomavirus (**Sophie Isautier, 2012**).

II.1.1 : Epidémiologie :

Le cancer du col de l'utérus est un des cancers de la femme les plus meurtriers dans le monde. Ce sont les pays les plus défavorisés qui sont les plus touchés par cette maladie. En effet, il existe un réel contraste entre les pays "riches" et les pays "pauvres" qui s'explique par le développement de stratégies de dépistage et de prises en charge thérapeutiques efficaces dans les pays industrialisés (**Sophie Isautier, 2012**).

II.1.2 : Situation dans le monde :

Le cancer du col de l'utérus représente environ 10 % de la totalité des cancers dans le monde (**Charlotte B, 2009**). Il fait encore près d'un demi-million de femmes victimes par an à l'échelle mondiale, avec 493 000 nouveaux cas estimés en 2002 et plus de 500 000 en 2005(**Sophie Isautier, 2012**).

En 2005, sur les 260 000 décès qui lui sont imputables, 85 % ont eu lieu dans les pays en développement (**Duport N, 2007**).

Le taux d'incidence de ce cancer n'a cessé de diminuer entre 1980 et 2005, avec un taux de décroissance de 2,9% par an. Dans le même temps le taux de mortalité a diminué en moyenne de 4% par an. Toutefois cette décroissance a tendance à se ralentir. Il faut savoir que l'incidence de la maladie varie en fonction de l'âge et de la catégorie socioprofessionnelle, l'incidence augmente jusqu'à 40 ans, puis diminue et le risque de mortalité augmente jusqu'à 50 ans pour diminuer ensuite. En moyenne, l'âge au diagnostic est 51 ans. Le dépistage est recommandé pour toutes les femmes entre 25 et 65 ans avec un intervalle de 3 ans entre chaque FCU, si tous les FCU étaient normaux (**Attal, 2012**).

L'incidence de ce cancer est très inégale selon les pays et ce en faveur des pays industrialisés. L'Amérique centrale et l'Amérique du Sud, les Caraïbes, l'Afrique Sub- saharienne et certaines régions d'Océanie et d'Asie sont les plus touchées et sont également parmi les régions les plus pauvres du monde. Ceci s'explique par le manque de moyens de ces pays, où le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses sont insuffisants. Ainsi, le risque d'être atteint d'un cancer du col utérin au cours de la vie est estimé à 4 % dans les pays en voie de développement et est inférieur à 1 % dans les pays industrialisés (**Sophie Isautier, 2012**).

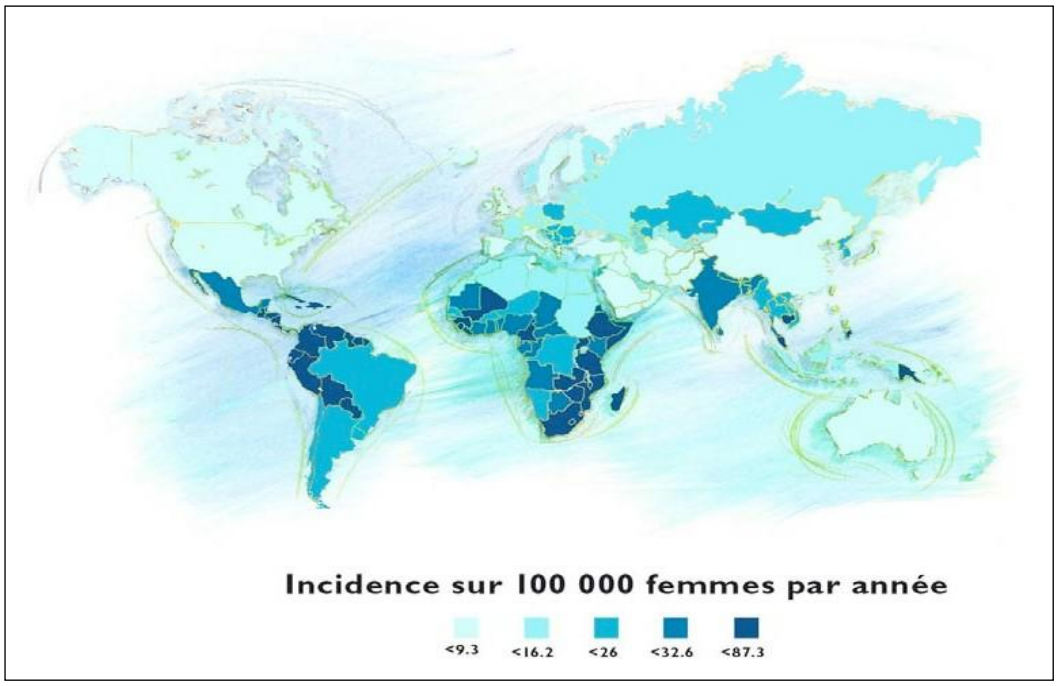


Figure 12 : Fréquence du cancer du col utérin dans le monde (**Kline GS, 2007**)

II.1.3 : Situation en EuropéenFrance :

Des estimations de l'IARC (**International Agency for Research on Cancer**)indiquent, qu'en 2012,environ 58 373 cas de cancer du col ont été diagnostiqués en Europe (13,4 pour 100 000 femmes) etenviron24 404 femmes sont décédées (4,9 pour 100 000 femmes) (**Ferlay*et al.* 2013**). La situationest hétérogène selon les régions et les pays d'Europe. Le taux d'incidence standardisé sur l'âge variede 4à35pour100000femmeset le tauxdemortalité de1 à14 pour100000 femmes.

En France, en 2012, le cancer du col de l'utérus est situé en 12ème position (8,8 % des cancersféminins)avec2862nouveauxcasenregistrés(WHO/ICO2014a).

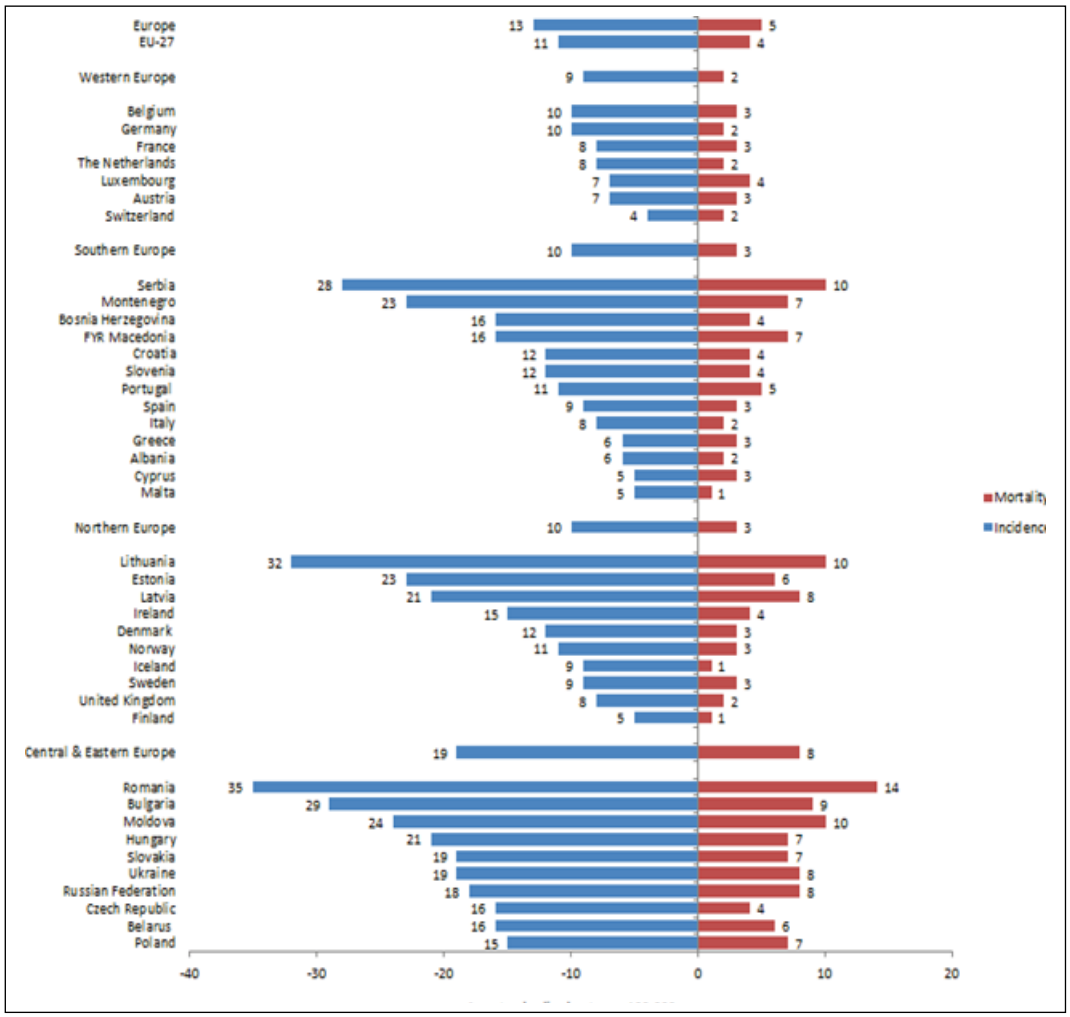


Figure 13 : Tauxd'incidenceetmortalitéparcancerducoldel'utérus,standardiséssurI 'âgeparzonesgéographiqueseuropéenneset paysd'Europe (**Ferlay*et al*. 2013**)

C'estle4ème cancerleplus fréquent chez les femmes entre 15 et 44 ans. Son incidence standardisée sur l'âge dans lapopulationfrançaiseest de6,8nouveauxcas paran pour100000femmes(Tableau II).

Tableau II : Taux d'incidence ducancerducolchezlafemmeen France en2012comparéàl'Europe de l'Ouest et au Monde (WHO/ICO2014a)

Indicateur	France	Europedel'Ouest	Monde
Nombre annueldenouveauxcasdecancer	2862	9824	527624
ncidencebrut[a]	8,8	10,2	15,1
Tauxd'incidence(standardisésurl'âge)[a]	6,8	7,3	14
Risquecumulatif(%)à75ans	0,6	0,7	1,4

a:Tauxpour100000femmespar an

Le taux d'incidence du cancer du col de l'utérus a connu une diminution significative entre 1980 et2012 (−2,5% par an en moyenne). Toutefois, cette décroissance a tendance à se ralentir depuis lesannées 2000 (−1,3% par an en moyenne entre 2000 et 2012). Ces baisses constantessont très vraisemblablement expliquées en grande partie par la pratique largement répandue dudépistageparleFCUenFrance.Parailleurs,ladiffusiondespratiquesvaccinalescontrelepapillomaviruspourrait contribuer à l'amélioration de la situation.(**DresS, 2015**).

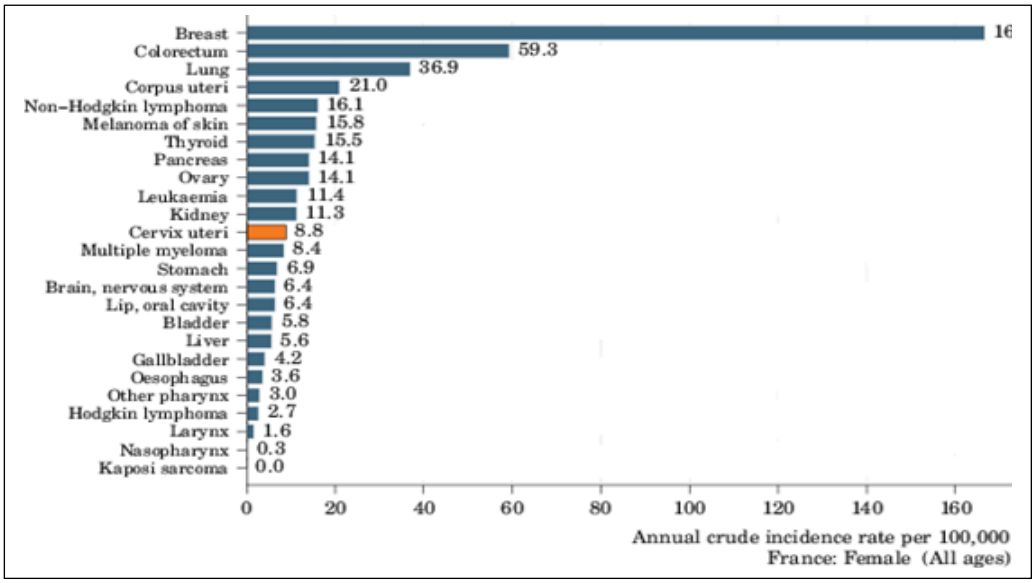


Figure14:Tauxd'incidenceducancerducoldel'utérusparrapportauxautrescancersféminins(tousâgesconfondus) en France en 2012(**WHO/ICO 2014a**).

II.1.4: Situation en Algérie :

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

II.1.5 : Les variétés de cancers du col utérin :

Les cancers qui se développent dans la partie inférieure et étroite de l'utérus sont appelés cancers du col de l'utérus.

Le col de l'utérus est séparé en deux parties, l'endocol en haut et l'exocol en bas et ces deux parties (qui ne sont pas recouvertes par les mêmes muqueuses) sont séparées par la zone de transition ou de jonction, et c'est au niveau de cette zone que la plupart des cancers du col de l'utérus vont prendre naissance. **(Les traitements du cancer invasif du col utérus inca juin 2011)**.

La zone de jonctionpavimento-cylindrique (Figure 13), est par définition, la zone de rencontre entre les 02épithéliums. Théoriquement,ils'agitd'unejonctionbrutaleavecunpassageinstantanédurevêtementmalpighienau revêtementcylindrique. Eneffet, cettezonedejonctionestparticulièrement sensible, de par sa complexité, sa fragilité mécanique et la fréquence de ses micro−érosions, dues en particulier aux relations sexuelles. Elle a aussi été décrite comme une zone defragilité immunitaire. Ainsi, cette zone est considérée comme la cible des HPV et le lieu de naissancede lamajoritédes lésionscervicales **(BurghardtetOstör, 1983;Herfs*et al*.2013).**

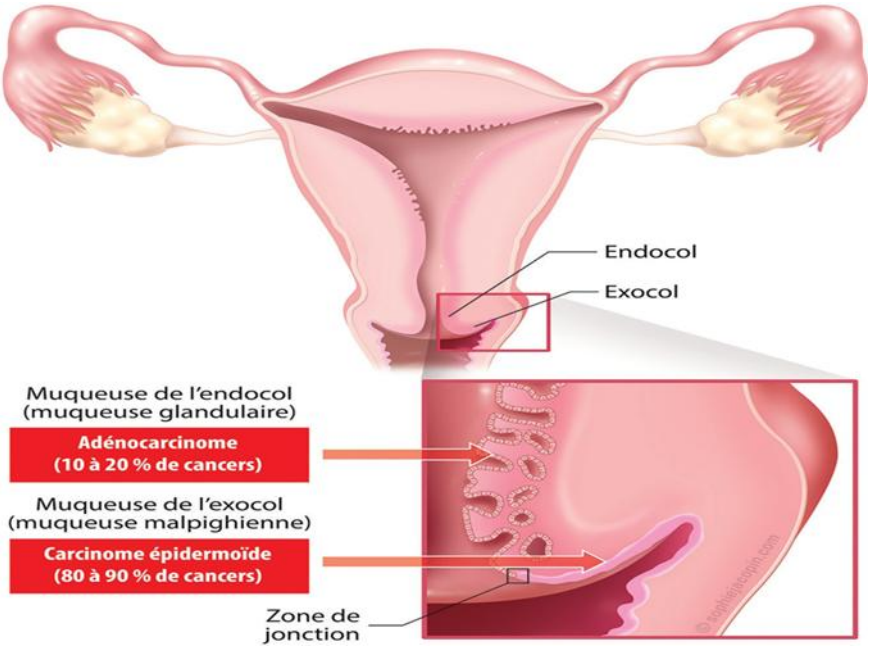


Figure15: Schéma représentantlazonedejonctionentrel'épithéliumpavimenteuxetl'épithélium glandulaire (**Cartier 1984**)

La forme la plus fréquente (représentant environ 80 % des cas) se développe à partir desCellules de l'épithélium MALPIGHIEN, ce sont les carcinomes épidermoïdes.

Les tumeurs qui se développent à partir de l'épithélium glandulaire sont des adénocarcinomes. Traité précocement selon le même protocole, tous ces cancers sont de bon pronostic. **(les traitement du cancer invasif du col utérus inca, juin 2011).**

II.1.6 : Lésionsprécancéreusesetcancéreusesducol del'utérus :

1.6.1Condylomescervicaux :

Ilsreprésententtrèssouventunemanifestationdel'infectionproductiveàHPV,Eton l'apparence de verrues localisées sur le col de l'utérus. Différentes formes cliniques sont retrouvées. Certainessont associéesauxHPV−BR, ce sontlescondylomes acuminés.D'autresformessontassociéesauxHPV−HR,etce sontlescondylomesplans(aussiditsmaculairesoudiffus).
Lescondylomesacuminésprésententunaspectpolyploïdeetrestentcantonnésauxcouchessuperficielles de l'épithélium. Les condylomes plans sont, eux, considérés comme des lésions intra-épithéliales debas grade.

1.6.2Dysplasiescervicales :

Les dysplasies ou néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) représentent des anomalies dontl'aspect histo-cytologique est intermédiaire entre l'épithélium normal et le carcinome in situ. Ceslésionssontcaractérisées par : uneprolifération decellulesépithélialesindifférenciées, d'aspectbasaloïde,basophile,depetitetaille,avec desmitoses parfois anormales ; desatypiescytonucléaires ; unedésorganisationdel'architecturedel'épithélium.
Depuis 1968, la classification de Richart permet de diviser ces dysplasies en 3 « grades » selon lahauteurdel'épithéliumprésentantdes anomalies(**Richart, 1973**).

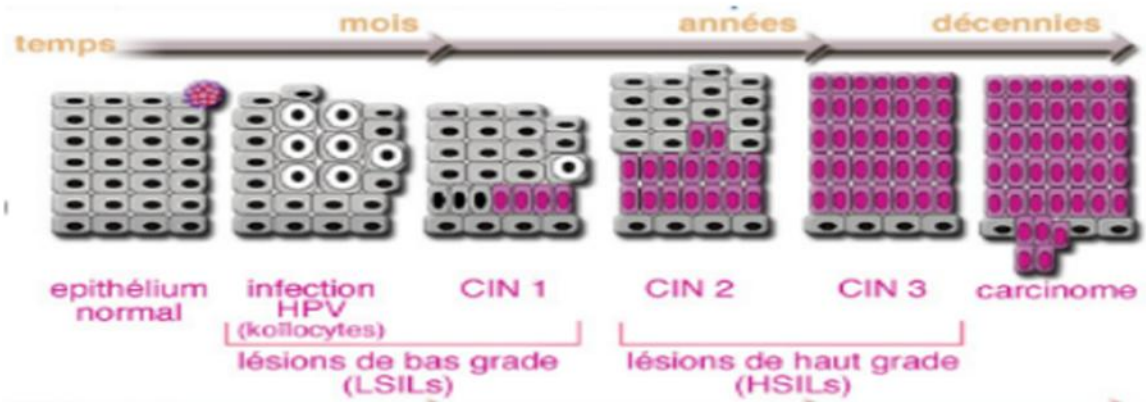


Figure16:Aspecthistologiquedesdysplasiesdu coldeI 'utérus(**Bioimage.free.fr**).

- CIN1(dysplasieslégèresetcondylomesplans) : atteintedutiersinférieurdel'épithélium
- CIN2(Dysplasiemoyenneoumodérée) : atteinte des2/3inférieursdel'épithélium
- CIN3/CIS(Dysplasiessévèreetcarcinome institut):atteintedetoutelahauteurdu tissu

II.1.7. Causes et facteurs de risque du cancer du col de l'utérus :

La cause du cancer du col de l'utérus est l'infection au virus du papillome humain.Cependant la plupart des cancers sont attribuables à de nombreux facteurs de risque.

1. L'infection par HPV :

Le virus du papillome humain (HPV) est considéré comme la principale cause mais non suffisante à elle seule du cancer du col utérin (**Walboomers JM *et al*., 1999**). L'infection par HPV est causée par un contact direct, et dans le cas du col utérin, elle se fait généralement par contact sexuel, ou même par contact peau-à-peau. Le HPV est très fréquent dans la population générale (**ESMO, 2012**).

Alors que plus de 50 types de VPH peuvent infecter les voies génitales, 15 d'entre eux (les types: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, et 82) sont considérés à fort potentiel oncogène pour le col utérin. L'analyse des données groupées provenant de 11 études cas-témoins menées dans 9 pays (tous sauf deux étant des pays en développement) que 1 918 femmes présentant un cancer du col utérin ont montrés que 8 types de HPV (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, et 58) étaient impliqués dans 95 % des cancers du col (**Muñoz*et al*., 2003**).

Le HPV-16, type le plus courant, est impliqué dans 50 à 60 % des cas de cancer du col. Le HPV-18, second type le plus courant, est en cause dans10 à 12 %des cas. Les types les plus courants de HPV à haut risque varient selon les pays et les régions. (**Bosch FX *et al*., 2003**).

Les femmes infectées avec d'autres agents sexuellement transmissibles, comme le Chlamydia trachomatisoul'herpès simplex virus-2 (HSV-2) sont plus susceptibles de développer un cancer du col utérin que les femmes qui ne sont pas Co-infectées.Les femmes positives au

HPV, le HSV-2 était associé trois fois du risque de développer un cancer du col utérin (**Smith, 2002**).

2. Le comportement sexuel :

L'âge au premier rapport sexuel et le nombre des partenaires sont des facteurs déterminants de l'infection à HPV. Le risque de développer un cancer du col est trois fois plus important chez les femmes ayant dix partenaires différents, par rapport à celles ayant un seul partenaire (**Kokotek, 2011**).

Plusieurs études suggèrent que l'infection à l'HPV serait dépendante des pratiques sexuelles (**D'Souza *et al*., 2009 ; Gillison*et al*., 2008 ; Schwartz *et al*., 1998**).

Une parité élevée est un cofacteur de l'infection à HPV, Les données groupées de huit études cas-témoins sur le cancer invasif du col utérin et deux études sur le cancer in situ (CIS) provenant de quatre continents semblent montrer que, par rapport à des femmes qui n'ont jamais eu d'enfant, celles qui en ont eu trois ou quatre ont 2,6 fois plus de risque de contracter un cancer du col utérin ; celles qui en ont eu sept ou plus avaient 3,8 fois plus de risque (**Muñoz*et al*., 2002**). D'autres études corroborent cette relation positive établie entre le nombre d'enfants et le cancer du col (**Thomas DB *et al*., 2001**).

L'âge précoce de la première grossesse représente un facteur de risque car l'immaturité du col utérin au cours de l'adolescence, le rend vulnérable aux chocs subis lors des coïts et pendant l'accouchement.

3. L'infection par HIV :

Chez les sujets infectés par le VIH, le risque d'infection par HPV est possible et corrélé a une augmentation du potentiel oncogène. Les femmes infectée par le VIH sont plus facilement infectées par des types de HPV à risque élevé et risquent davantage de redévelopper des lésions précancéreuses et de les développer plus rapidement que les femmes séronégatives au VIH dans la même catégorie d'âge (**De Sanjose et Palefsky , 2002**).

4. Le tabagisme :

Le tabac est un facteur environnemental qui peut affecter le risque de cancer du col utérin. Des études montrent que les fumeuses ont un risque deux fois supérieur aux non- fumeuses (**Hildesheim *et al*., 2001; Szarewski*et al*., 1998 ; Castellsagué*et al*., 2002**).

5. La contraception orale :

Elle est aussi considérée comme un facteur potentiel du développement du cancer du col utérin. Il semble bien que les oestroprogestatifs et la dépomédroxyprogestérone, après correction des

facteurs sexuels, augmentent le risque tout au moins chez les femmes qui les utilisent depuis plus de 5 ans (**Laaredj N, 2006**).

Le risque de cancer augmente avec la durée de prise de contraceptifs oraux : l'augmentation est de 10% pour une utilisation de moins de 5 ans, de 60% pour une utilisation de 5 à 9 ans et de 100% pour une utilisation de 10 ans et plus (**Belot A *et al.*, 2006**).

D'autre part, les femmes sous contraception orale utilisent mois fréquemment les protections mécaniques ce qui augmente le risque de contamination par HPV.

6. Niveau socio-économique :

Un niveau socio-économique faible est considéré comme un facteur de risque. Pour le cancer du col utérin, plus Particulièrement dans les régions à faibles ressources les femmes d'un niveau socio- économique faible ont souvent des revenus limités aux services de santé, il yaune mauvaise alimentation et une connaissance limitée des problèmes de santé et des comportements préventifs. Tous ces facteurs peuvent être la cause de plusieurs maladies y compris celles que l'on peut prévenir, comme le cancer du col utérin (**Dos Santos, 1997**).

7. Les facteurs endogènes :

Les facteurs endogènes correspondent à certains facteurs génétiques en rapport notamment avec le groupe de gènes dans le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) humain qui code pour les protéines présentatrices d'antigène de surface, le système HLA (humaneleucocyteantigène) (par exemple, expression de l'allèle HLA-DQB1*0301 seul ou combiné avec l'allèle HLA-DRB1*0401).(**Larc N, 2005 ; Baseman J *et al.*, 2007 ; Monsonego J, 2006 ; Munoz N *et al.*, 2007**).

8. Antécédents familiaux du cancer du col de l'utérus :

La présence d'antécédents familiaux de cancer du col utérin pourrait affecter le risque d'une femme d'être un jour atteinte de cette maladie ou de changements du col.

II.1.8. Les symptômes du cancer du col de l'utérus :

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

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

Il arrive souvent que de tels symptômes soient causés par d'autres problèmes de santé que le cancer ou par les infections (**société canadienne du cancer, 2007**). Ces situations nécessitent un hystéroscopie et un curetage biopsique sous anesthésie générale afin de poser ou de rejeter le diagnostic de cancer (**Van Haute L)**.

II.2. Prévention et vaccination anti-HPV :

Il y a deux moyens efficaces pour prévenir le cancer du col de l'utérus : le frottis de dépistagequi va détecter des cellules précancéreuses du col ou la présence du virus HPV et la vaccinationcontre les papillomavirus humains

II.2.1: LavaccinationantiHPV:

1: Historique :

Tout a commencé dans les années 1970 quand a été identifié l'agent causal du cancerdu col de l'utérus : le papillomavirus humain HPV. Après cette découverte, de nombreuses cohortesépidémiologiques ont été effectuées et ont fini par démontrer une association forte entre lecancer du col de l'utérus et l'infection par HPV. Cette forte corrélation a permis d'envisager laprévention ducancer du col de l'utérus grâce à la mise au point de vaccins prophylactiques.

Les vaccins antiviraux autres que l'anti-HPV, développés jusqu'à présent utilisent desvirusatténués,inactivésouencoredesantigènespurifiés.Cependant,cettepratiquenepeut pas être réalisée pour les papillomavirus puisqu'ils ne peuvent pas se reproduire en milieude culturecellulaireetleurgénomeviralcontient desoncogènes.

La concrétisation de cette vaccination prophylactique n'a donc été possible qu'à partirdes années 1990, lorsqu'on a pu produire une protéine recombinante de l'enveloppe viraledans des cellules de mammifères. Des recherches ont alors eu lieu sur le développement d'uneprotéine appelée Protéine L1, qui constitue l'enveloppe virale,et qui pourrait être utilisée pour fabriquerdesvaccins.

Les premières tentatives ont échouées car les protéines produites étaient malforméesetn'induisaientpasuneproductionsuffisante d'anticorps.

Par la suite, le phénomène de dépliement et d'auto-assemblage spontané de la protéine L1ontétédécouverts.

Une fois produite, cette protéine était capable de s'auto-agencer pour former unecapside sphérique tout à fait semblable à celle du virus. Ces structures pseudo-virales desynthèse (appelées VLPpourvirus likeparticles) sont dépourvues de toute activité oncogèneou infectieuse et ne provoquent donc pas de cancer mais suscitent une réaction immunitaireimportante et induisent la synthèse d'anticorps protecteurs lors d'une infection par HPV. C'estsurcette productiondeVLPqu'estbasé levaccinHPV**(VanDerKwastThéodora 2010**)

2 : Principeet mécanismed'action de lavaccination HPVprophylactique :

Endehorsdetoutevaccinationleprocessusimmunitairenaturelhabituelfaisantintervenir les lymphocytes T et les lymphocytes B qui mènent à la production d'anticorps, ce qui apparait insuffisantpourcontrerunefutureinfectionà HPV.

Lesmécanismesdeprotectionobtenusgrâceàla vaccinationprophylactiqueHPV (ces vaccins sont élaborés à partir de pseudo-particules virales L1 non infectantes, bien tolérées et très immunogènes. Elles empêchent l'infection virale par la production d'anticorps secondairement transsudés au niveau génital) sontcaractérisés par la présence d'anticorps neutralisants d'origine sérique dans le mucus cervical.Lorsquelevirusestaucontactdelazonedejonctioncervicale, lesanticorpsneutralisantssefixentsurlesdéterminantsL1delacapsideviralequileurcorrespondent etempêchentainsil'infectiongrâceà une neutralisationvirale.

Pouruneefficacitéoptimale,

cesanticorpsdoiventêtreprésentsdanslemucuscervicalavanttouteexpositionauvirus,c'est-à-direavanttoutrapportsexuel.(**Aractingi S et Aynaud O 2006**).

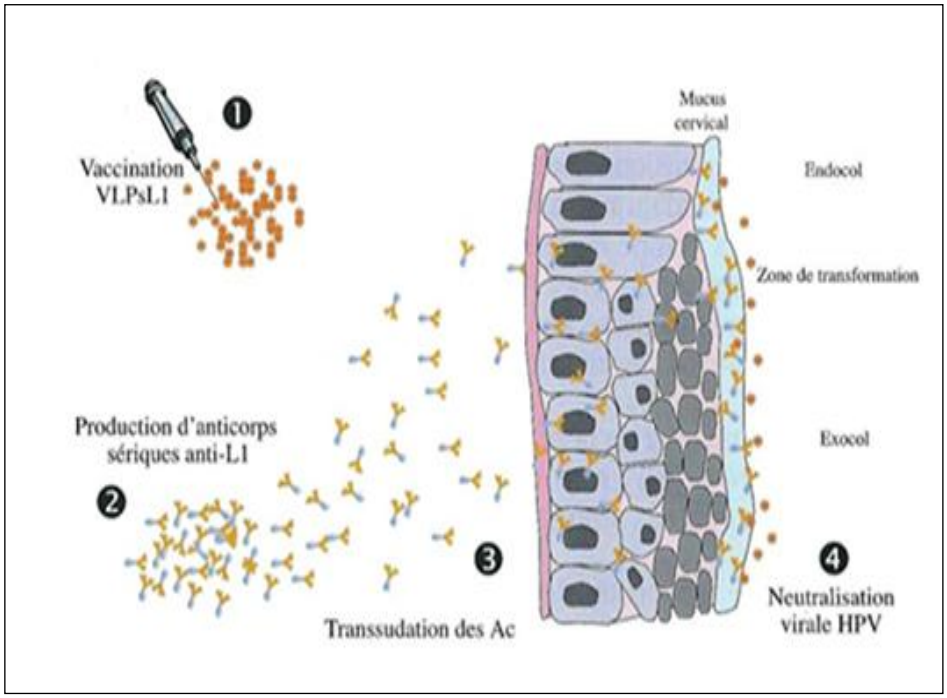


Figure 17: Principe de la vaccination HPV : transduction des anticorps sériques dans les muqueuses utérines et neutralisation des protéines virales(**Aractingi S etAynaud O, 2006**)

La protéine L1 virale est quasi identique chez les différents types de génotypes HPVbien qu'il ait été prouvé que la protection conférée par le vaccin reste surtout efficace contreles génotypes inclus dans le vaccin. Cependant un mécanisme de protection croisée a été misenévidencechezlespatientesvaccinées.

Les études pratiquées sur les vaccins Cervarix® et Gardasil® montrent dans 100% des cas,des taux d'anticorps anti-HPV très élevés, beaucoup plus importants qu'avec une infectionnaturelle.(**Pr Selim Aractingi, Dr Olivier Aynaud 2006**).

3 : Recommandationsactuelles :

EnFrance c'estlecomité techniquedes vaccinations(CTV)quiestàl'originedesrecommandations concernant le vaccin HPV relayé par le conseil d'hygiène publique enFrance (par la loi HPST : portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires). Ces recommandations sont les suivantes : « la vaccination chez la jeune fille de 14 ans puis en rattrapage chez toutes les filles de 15 à 23 ans avant tout rapport sexuel oudansl'année suivantleur premierrapportsexuel », sous ces conditions, le vaccin est pris en charge par la sécurité sociale pour les troisinjectionsà65%.

LeCTV etla loi HPSTavaientpubliéun avis le 14 décembre 2007 dans lequel ilsrecommandaientl'utilisationpréférentielleduvaccinquadrivalent(Qui comprend quatre sérotypes de l'agent infectieux).Cependant, depuisdécembre2010, lesdeuxvaccinssontrecommandésde façonidentique**. (France.HAS juillet 2010**).

Tableau III : Tableau représentant les caractéristiques des différents vaccins anti HPV utilisés dans le monde.

	Cervarix®	Gardasil®
Laboratoires	Glaxo SmithKline	SanofiPasteurMSD
Génotypes d'HPVciblés	Vaccin bivalent : agit sur les HPV 16et 18 et également surles HPV31, 33 et 45 en protection croisée. Indication : pour lesnéoplasies de haut grade etcertainscondylomes	Vaccinquadrivalent : agit sur les HPV 6, 11, 16, 18. Indication : pour les néoplasies de haut grade etcertainscondylomes
Typedeproduction	Produit sur baculovirus.Adjuvant ; mélanged'hydroxyde d'aluminium et de3-deacyclated monosphoryllipidA	Produit sur levure.(l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant)
Caractéristiques duproduit	Suspensioninjectableenseringuepré-rempliede0,5ml. Seconserveentre2et8°	
Autorisation de misesurlemarché	20 septembre 2007(miseenventele17mars2008)	20 septembre 2006(miseenvente le23 novembre2006)

Prix en euro	111,83€	123,66€
Schemavaccinal	En intramusculaire à M0-M1-M6	En intramusculaire à M0-M2-M6
Contre-indications	Maladie aigue sévère, hypersensibilité aux substances actives ouexcipients contenus dans le vaccin et la grossesse. L'allaitementmaternel n'est pas contre indiqué et l'injection concomitanteavecd'autres vaccines possible	

4 : La réponseimmunitaire :

L'efficacitéimmunologiquedesvaccinsHPVestliéeàlaprésenced'anticorpsneutralisants circulants, autrement dit, au nombre d'anticorps spécifiques retrouvés dans lesérum.Cependant la quantité d'anticorps nécessaire pour assurer une protection correctecontrel'infectionà HPVn'apasencoreété définie. Ilaétédémontréquelesanticorpsretrouvésau niveaudessécrétionscervicales(nécessairespouruneprotectionHPV)proviennentduplasmaparunphénomènedetranssudation. Ceci démontre la nécessité d'obtenir des titres d'anticorps sérique0s élevés pourassurerune protection génitale contre les HPV. (**http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/sante/info-hpv/le-papillomavirus-et-les-hommes2)**

- ✓ **Gardasil® :**

Lesessaisréalisésontrapportédestitresélevésd'anticorpssériquesavecunedécroissance initiale au cours de la première année puis une stabilisation sur les 60 moissuivants,ce qui peutlaisserenvisageruneprotectiondurable. (**Hantz, S. Alain, F. Denis 2006**)

Une comparaison de l'évolution du titre d'anticorps pour les quatre valences du vaccinGardasil®(HPV6,11,16,18)aétéeffectuéeentreungroupevaccinéetungroupeplaceboà7, 36 et 60 mois post-vaccination. Il apparait que les titres d'anticorps chez les patientesvaccinées sont au moins identiques voire supérieurs à ceux des patientes ayant développé uneinfectionàHPV guérie. (**Hantz, S. Alain, F. Denis 2006**)

L'intensité de la réponse immunitaire est propre à chaque valence : l'HPV 16 est celuiquiprovoquelaplusforteréponseimmunitaireetl'HPV18lamoinsbonne.

Néanmoinstouslesanticorpssontencore présents après5ans.

Pour certaines valencesletauxd'anticorpssérique décroitd'unfacteurde 10sur60 mois. Cela démontrequelaprotectionàlongtermen'estpaslamêmeentrelesquatrevalences.

Uneautreétudeadémontréquelle Gardasil® induitunemeilleureréponseimmunitaire chez les filles et garçons de 10 à 15 ans que chez les femmes de 16 à 23 ans. Laréponse immunitaire est donc meilleure chez les pré-adolescents et adolescents. De plus, cetteétudedémontrequelevaccinpeutaméliorerlaréactionimmuno-logiquedujeunegarçon**. (Hantz, S. Alain, F. Denis 2006).**

- ✓ **Cervarix® :**

Les essais réalisés ont mis en évidence une efficacité comparable au vaccin Gardasil®avec des titres d'anticorps dirigés contre les valences HPV 16 et 18 similaires à celle du vaccinquadrivalent. A 54 mois en post vaccination, les patientes présentent 14 fois plus d'anticorps HPV 18qu'unepatienteayanteuuneinfectionnaturelle guérieet17foispluspourl'HPV16.

Comme pour le Gardasil® il existe des différences entre les titres des anticorps selon lavalence : l'HPV16provoque unemeilleureréponseimmunitaire.

Cesessaissontencoretropprécoces, etseuleuneévaluationdansladuréedecesdeuxvaccins(réponses immunologiques, plustardive, primoinfectionàHPV16ou18chezlesfemmes vaccinées, apparition de lésions CIN2 ou 3 chez les femmes vaccinées) permettra de savoirsiuneprotectionpersisteetmêmeaprèsunedisparitiondesanticorpssériques.

L'efficacité des vaccins HPV peut être mesurée essentiellement grâce à l'apparition de signescliniquestelsque descondylomessoudeslésionsprécancéreusesducancerducol.

L'efficacitéduvaccinchezlesimmunodéprimésetchezlesfemmesplusâgéesestquantàelleencore en cours d'évaluation. (**Dr Nicolas Duport.2008**)

- ✓ **Gardasil® :**

L'efficacité de Gardasil® a pu être étudiée au cours de quatre études cliniques contrôléescontre placebo(procédé thérapeutique n'ayant pas d'efficacité propre ou spécifique mais agissant sur le patient par des mécanismes psychologiques et physiologiques), en double insu (les sujets n'ont pas la connaissance du traitement reçu),randomisée (les sujets sont répartis de manière aléatoire entre le groupe placebo et le

groupeayantreçulevaccinGardasil)dephaseIIetIIIquiontpuinélureautotale20541femmesâgéesde 16 à 26 ans. Ces femmes devaient avoir un schéma vaccinal complet, pas d'infection à HPVavantlapremièreinjectionetjusqu'àunmoisaprès ladernière injection. (**.S. Hantz, S. Alain, F. Denis 2006**)

Les deux études d'efficacité de phase II ont été réalisées chez 1158 femmes de16 à 23 ans au Brésil, en Europe et aux Etats-Unis. Ces femmes ne présentaient pasd'infectionàHPVavantl'injectionnidanslesseptmoissuivantcette primo-infection.
Parmi ce groupe de femmes, 275 ont reçu un placebo, 554 ont reçu une dose trop concentrée en antigènes et 277 ont reçu le vaccin à dose optimale. Le schéma vaccinalpourtoutesces femmesétait0-2-6.
Après36moiscetteétudea démontréuneefficacitéde88%pourlaprotection contre les infections HPV 6, 11, 16, 18 et 100% pour la prévention deslésionsdysplasiques de hautgrade.**(.S. Hantz, S. Alain, F. Denis 2006**)
Lesdeuxetudesd'efficacitédephaseIIIsontappeléesFUTUREIet FUTURE II(FemalesUnitedtoUnilaterallyReduceEndo/EctocervicalDisease).

- L'étude FUTURE Iregroupe 5455 femmes de 16 à 23 ans (2723 ayant étévaccinées et 2732 ayant reçu un placebo) n'étant pas infectées par le HPV avant lapremière injection et jusqu'à un mois après la dernière injection et ayant bénéficié duschéma vaccinal 0-2-6. L'efficacité vaccinale était de 100% sur les condylomes et leslésions dysplasiques de haut grade avec un recul de plus de deux ans. En incluant danscetteétudelesfemmesayantdéveloppéesuneinfectionHPVaprèsla première injection contenueou non dansles valences vaccinales,lavaccinationa permisderéduire de 34% le taux de lésions vulvaires, vaginales ou périanales et de 20% le tauxdeslésions cervicales.**(.S. Hantz, S. Alain, F. Denis 2006)**

- L'étude FUTURE II regroupe 19 379 femmes de 16 à 26 ans (9087 ayantétévaccinéeset10292ayantreçuunplacebo)n'étantpasinfectéesparleHPVavantlapremière injection et jusqu'à un mois après la dernière injection et ayant bénéficié duschémavaccinal0-2-
6.L'efficacitévaccinaleétaitde99%pourlaprévention deslésionsdysplasiquesdehautgradeetdesad énocarcinomesin situ.

L'analyse combinée des essais montre que pour une lésion retrouvée sur les 8 579femmesvaccinées,ilexiste85lésionssurles8550femmesnonvaccinées.

Tolérance au produit proposé :

Douzeétudescliniquesontétémenéesdurant24à44moisavecautotalplusde11000 sujetsvaccinéscontre 9500 placebos.Leseffetsindésirablesquienressortentsont :

- Des réactions locales au site d'injection : 82,9% dont 4,5% sévères pour les vaccinéesGardasil®contre73,3%dont1,9%sévèrespourlesplacebos . L'aluminiumcontenudanslacompositionduGardasil®estsuspectédejouerunrôledanscesréactionslocales.
- Une fièvretransitoire :11,4%chezlesvaccinéescontre9,7chezlesplacebos.
- Des réactions systémiques telles que des nausées, des céphalées ou des réactionsfébrilessontretrouvéesdemanièreégaletantchezlesvaccinéesquechezlesplacebos.
- Desréactionsimmunologiquesrares :uncasdebronchospasme,septcasd'urticaire.
- Des cas graves ont été déclarés dans environ 1% de chaquegroupe.(**VanDerKwastThéodora 2010)**

La tolérancesera à confirmerdans des conditions réellesd'utilisation puisquecesessais ne permettent pas de mettre en évidence un effet indésirable dont la fréquence seraitinférieure à1pour4000.(**Commissiondelatransparence,HAS avisdu18 avril2007**.)

- ✓ **Cervarix® :**

Les premiers résultats sont apparus en 2004. Un essai a été réalisé sur 1113 femmes de15 à 25 ans n'ayant pas eu d'infection à HPV 16 ou 18 avant la vaccination. 27 mois plus tard laprotection était de 100% pour la protection d'une infection persistante à HPV 16/18, de 93%pourlesanomaliescytologiquesetde100% pourlesnéoplasiesintra-épithéliales(**Commission de la transparence, Direction de l'évaluation médicale, économiqueetde santé publique. HAS 5 mars2008**).

Une autre étude semblable à celle du Gardasil® a été réalisée : cette étude d'efficacitéde phase II incluait 776 femmes de 15 à 25 ans (393 femmes vaccinée et 383 placebos). Cesfemmes ne devaient pas être infectées par un HPV 16 ou 18 avant la première vaccination etjusqu'à un mois après la dernière vaccination.

L'efficacité à 50 mois pour les femmes ayant étévaccinées aveclesschémas vaccinaux recommandés (0-1-6) étaitde 96,9%pourlaprotectioncontre l'HPV 16 et 18, de 100% pour la prévention des lésions CIN et de 94,3 à 100% pour laprotectioncontre les infectionspersistantes(**Commission de la transparence, Direction de l'évaluation médicale, économiqueetde santé publique. HAS 5 mars2008)**

Tolérance au produit proposé:

Des études cliniques ont également été réalisées. Il s'agit d'un groupe de jeunes filles âgées de10 à 25 ans dont 16 142 ont été vaccinées avec Cervarix® et 13 811 ont reçu un placebo. Cesjeunesfillesontétésuivies30 joursaprès l'injection

L'effetle plusobservéestunedouleurausited'injectiond'intensitélégèreàmodéréeetdecourtedurée.(**Commission de la transparence, Direction de l'évaluation médicale, économiqueetde santé publique. HAS 5 mars2008**).

882 femmes ont eu un évènement indésirable grave : 459 chez les vaccinées et 433chez les placebos. 27 d'entre eux seulement pouvait avoir un lien avec le vaccin etparmi ces 27, cinq concernaient une maladie auto-immune (ce nombre est comparableavec lenombredemaladieapparaissantdans une populationgénérale). (**Commission de la transparence, Direction de l'évaluation médicale, économiqueetde santé publique. HAS 5 mars2008**).

5 : Stratégievaccinales :

Lechoixd'unestratégievaccinaleestdifficile, en présence d'Unmanquedereculpourévaluerladuréedeprotectiondecevaccin Uneconnaissancesurlaquantitéd'anticorpsnécessairepouruneprotectionoptimale.

Uneméconnaissanced'unepossibleprotectionaprèsdisparitiondesanticorpsous'ilexisteune mémoireimmunitaire.**(Bégué P et Henrion R 2007)**

Onignoredoncencores'ilfauteffectuerdesrappelsetàquelrythme. La population et l'âge de vaccination demeurent toujours un sujet de réflexion. Lesétudesontseulementdémontréquellesfemmesplusjeunesontunemeilleureréactionimmunitaire face au vaccin. Un groupe d'expert s'est penché sur cette stratégie vaccinale enétudiantlesavantagesetinconvénientspourchaque stratégieenvisagée**.** (**Bégué P et Henrion R**

2007).

5.1 : Lescritèresdechoixd'unestratégievaccinale :

Ces critères prennent en compte : les sujets à vacciner (sexe et âge), le vaccinateur, lafaisabilité de la vaccination (rendez-vous, visite médicale…), le taux de couverture attendu,l'acceptabilité de la vaccination, une stratégie de rattrapage, le rapport bénéfice/risque, lerapportcoût/efficacité, le rapport coût/bénéfice.

Ilestimportantdeprendreencomptelesfaitssuivants :

- LatransmissionduvirusHPVsefaitparvoiesexuelle, ilfautdoncquelevaccinsoiteffectué avanttoutcontactaveccevirus.

Lecalendriervaccinal nationalprévoitdesrendez-vousentre11et13anset16et18ans.(**Pr.SelimAractingi, Dr Olivier Aynaud 2006**)

- LesrésultatsdesétudesdephasesIIetIIInedémontrentpasunéventueleffetcuratif.
- Lereculdisponiblen'estpassuffisantpourconnaîtreladated'éventuelsfutursrappels.

5.2 : Stratégiesvaccinalesenvisagées :

	Vaccination 11-13 ans	*Vaccination 16-18 ans*	*Vaccination 11-13 ans avec une période de rattrapage temporaire de 16 à 18 ans*
Avantages	1 •vaccin effectué avant un rapport sexuel •meilleure réponse immunitaire •il existe déjà un rendez-vous vaccinal à cet âge •âge des premières règles : moment opportun pour aborder l'éducation sexuelle	2 •début de la période de risque d'infection par HPV donc diminution des éventuels rappels •essais cliniques disponibles •il existe un rendez-vous vaccinal à cet âge	1 + 2 + •taux de couverture vaccinal plus élevé
Inconvénients	3 •trop tôt par rapport aux premières lésions cancéreuses •absence de données concernant des éventuels rappels : vaccination trop précoce? •absence d'essais cliniques dans cette tranche d'âge •les jeunes filles vaccinées se sentiraient-elles protégées contre les IST par la suite?	4 •la moitié a déjà eu des rapports sexuels •couverture vaccinale plus faible, population moins mobilisable, risque de ne pas respecter les 3 injections •les jeunes filles vaccinées se sentiraient-elles protégées contre les IST par la suite? •possibilité d'apparition d'une maladie auto-immune coïncidente comme pour tous les autres vaccins est majorée	3 + 4 + •difficultés pour cibler les deux populations vaccinables et les deux catégories de professionnels lors d'informations

5.3 : Autresstratégies proposées :

- ✓ Vaccinationdesmoinsde9ans :inenvisageablecarlevaccinn'apasétéévaluéchezl'enfantet lenourrisson.
- ✓ Vaccination des 9-11 ans et des 14-15 ans : il existe les mêmes avantages etinconvénientsquedanslesgroupesprécédemmentdécritsmaisiln'existepasderendez-vousvaccinal.
- ✓ Vaccinationdes18-25ans:levaccinseraitefficacepourlesfemmesn'ayantpaseude rapports sexuels et qui ne seraient pas infectées par une des valences HPV contenuesdans levaccin.
- ✓ Vaccination des plus de 25 ans : cela reviendrait à vacciner toute la population ce quin'estpasunepolitiquedesantéenvisageable. Deplus, lesessaiscliniquesn'ontpasétéévaluéssurcettepopulation.

Vaccinationdesgarçons : encoursd'étude, elle pourraitpermettrel'interruptiondelatransmission**(Aractingi S et Aynaud O, 2006**).

La stratégie

vaccinaleprincipalementretenuepourlespaysoccidentauxindustrialisésestlavaccinationtrèsprécocedesfillesavantlespremiersrapportssexuels.

Aux Etats-Unis, on recommande de vacciner les filles à 11-12 ans et un rattrapage estproposé pour les filles de 13 à 26 ans. Depuis septembre 2009, le vaccin est égalementconseilléauxgarçonsde9à26ansaveclamêmeconditionquepourlesfilles:nepasavoireude relationssexuellesouavoireusapremièrerelationsexuelledansl'annéeprécédant l'injection (**Bégué P et HenrionR, 2007**).

Il a également été recommandé pour les garçons depuis mars 2010 au Canada. Eneffet,diversesétudesmenéeschezleshommesontmontréquelavaccinationpermettait, chezles hommes une diminution de la transmission du VIH et des lésions précancéreuses analesainsiqu'unediminutiondescancersdel'oropharynxetdelagorgepouvantêtrecauséspardesHPVlors desrapportsbucco-génitaux

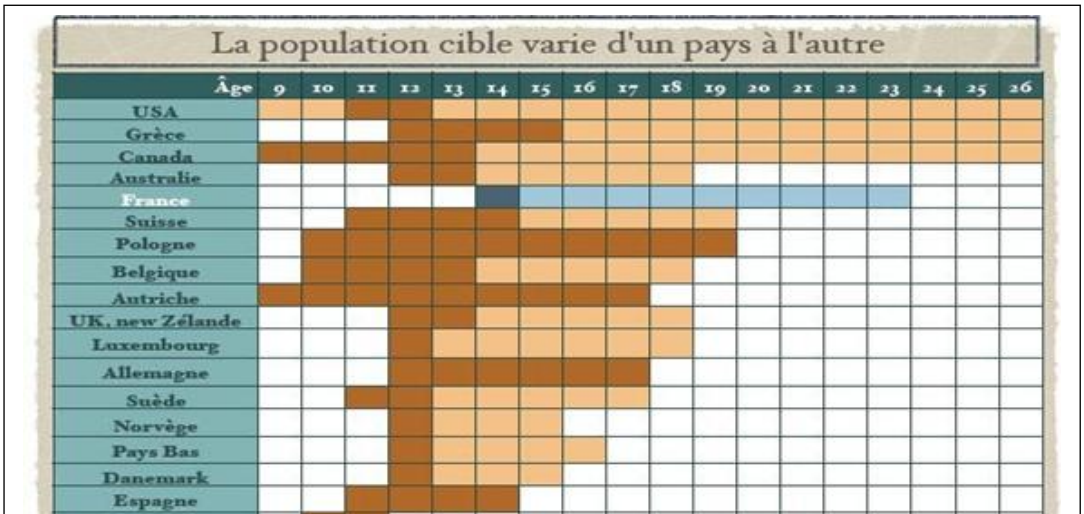
Dans les pays en voie de développement il n'existe pas de méthode de dépistage ducancerducolparfrottis.C'estdoncdanscespaysquelavaccinationseraitlaplusbénéfique.

Lastratégieresteàdéfinircarilexisteunproblèmed'acceptabilitéculturelled'unepréventiond'ISTparlavaccinationHPV.L'OMSdesAmériquesrecommandeunecouvertureélevéechezlesjeunesfilles trois ansavantl'âgemoyendespremiersrapportssexuels **(Aractingi S et Aynaud O, 2006**).

La couverture vaccinale diverge selon les pays : en Australie 70%, au Canada 80%, au Danemark 58%,auxEtats-Unis18%,enFrance38%,enGrande-Bretagne81%,enItalie56%.

Lapopulationciblevaried'unpaysàunautre.Le tableau IVprésentantlestranchesd'âgesciblées dans certainspays:

Tableau VI : Lestranchesd'âgesciblées par l'infection dans certainspays.(**Recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France.HASjuillet 2010**.).



5.4 : L'acceptabilité du vaccin :

L'acceptabilitéduvaccinPVauprèsdesprofessionnelsetdupublicestdirectementliéeauxvaleursauxquellesonl'associe.

D'aprèsuneenquêteinternationale,l'acceptabilitédesprofessionnelsseraitbonneàcondition que l'efficacité ait été démontrée, que le coût du vaccin soit minime et que desrecommandations existent. D'après l'enquête DREES, l'intérêt pour le vaccin en juillet 2005étaitde92%pourlesgénéralistes,79%pourlespédiatres,93%pourlesgynécologues.
Cettemêmeenquêtea démontréuntauxd'intérêtde81%pourlesparentsd'adolescents, etde 79%chezlesjeunes femmes de18à25ans.
Une autre étude a été effectuée par l'institut de la cancérologie de la Loire évaluantl'acceptabilité du public en 2007 à laquelle 1478 femmes ont répondu. Deux groupes ont étéréalisés : un premier pour les mères ayant une fille de 14 à 23 ans, un deuxième pour cellesayant une fille de moins de 14 ans. Pour les groupes 1 et 2 successivement21,4% et 0,3 %avaient déjà une fille vaccinée, 23,8% et 32,5% souhaitaient la vacciner, 39,3% et 57,1%préféraientattendreet2,8et2,0%s'opposaientàlavaccination. Parmilesmèresopposésoune désirant pas encore les vacciner 37,7% et 51,2% disaient leurs filles non concernées par lavaccinationet14,7%et13,8%avaientpeurdeseffetsindésirables. (.**Kokotek Maud. 2011**)

Malgrécetintérêt,lacouverturevaccinaleen France restefaiblepuisqu'elles'élèveàseulement38%.

MatérielEt Méthodes

Le cancer du col utérin a généralement une évolution lente avec un très long intervalle asymptomatique puisqu'il y a en moyenne 13 ans entre la 1e transformation cellulaire et le stade de cancer invasif. (**BoulangerJC.2001**)

Cette pathologie est particulièrement accessible à l'examen clinique et àdes tests de dépistage aisés à réaliser par le praticien, non invasifs donc relativement acceptables par les patientes, peu coûteux pour la collectivité. La lésion dépistée àun stade précoce est curable à 100% par les techniques non mutilantes, il s'agit donc d'une pathologie qui rentre parfaitement dans les cinq critères de prévention de Frame et dont la recherche doit faire partie sans aucun doute des programmes de dépistage systématique.**(GoldbloomR, 1989).**

En fait, le dépistage a pour but de diagnostiquer soit les lésions précancéreuses soit un cancer à un stade in situ, il s'agit donc d'une méthode de prévention secondaire. Il est actuellement basé sur le trépied cytologie-colposcopie-biopsie auquel s'ajoutent parfois la détection et le typage d'ADN viral **(Mougin C, 1998).**

- ✓ Le FROTTIS dépiste mais il y a des faux négatifs et des faux positifs.
- ✓ La COLPOSCOPIE localise les lésions mais les lésions cervicales sont parfois invisibles.
- ✓ La BIOPSIE réalisée à un site correct.
- ✓ La CONISATION précise au maximum au près d'une agression chirurgicale

1. Les patientes :

Les patientes ayant des symptômes évocateurs de troubles gynécologiques (pertes vaginales, saignements vaginaux, verrues génitales, démangeaisons au niveau de la vulve, douleurs abdominales et pelviennes, infertilité, ménorragies) ou pour le suivi gynécologique de maladies auto−immunes ou le suivi de patientes immunodéprimées (VIH/SIDA).

2. Réalisation des frottis cervico-utérins (FCU) :

2.1 : Prélèvement pourFCU et test HPV :

L'examen gynécologique est effectué par une infirmière du service. Après insertion d'un spéculum en position gynécologique, I 'infirmière examine le col utérin en identifiant la zone de jonction pavimento−cylindrique. Deux prélèvements ont ensuite été effectués :

2.1.1.Frottis conventionnel

Latechnique est la mieux adoptée, elle comprend généralement deux prélèvements :

2.1.1.1 : Prélèvement au niveau de l'exocol et au niveau dela jonction exo- endo-cervicale :

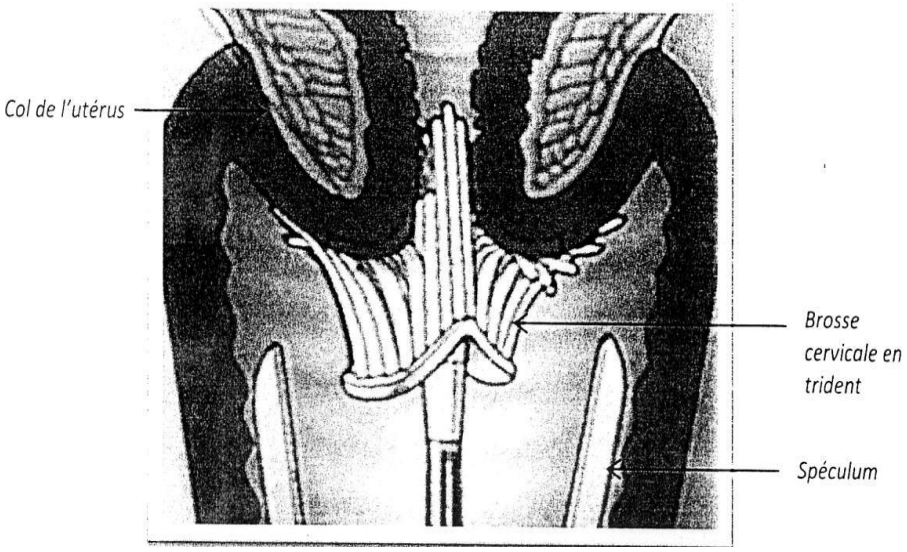


Figure 18 : Prélèvementcervico-vaginal**(Tranbaloc Pet Guillemotonia A, 1997).**

Ce genre de prélèvement est réalisé à I 'aide de la spatule d'Ayre qui permet d'obtenir, entre autres, les cellules de la zone dejonction. Le matériel cellulaire est ensuite étalé sur une première lame en verre, en évitant de repasser au même endroit, pour un étalement régulier des cellules.La fixation se fait immédiatement à l'aide d'un spray, projeté perpendiculairement à la lame, à une vingtaine de centimètres de distance pour éviter le décollement des cellules.(**Belgaiaa E, 2015**).

2.1.1.2 Le prélèvement au niveau de l'endocol :

Une cytobrosse est introduite dans le premier centimètre du canal endocervical, suivi d'un mouvement de va et vient à l'intérieur de l'endocol. Ce matériel cellulaire est étalé sur une 2ème lame.(**Belgaiaa E, 2015**).



Figure19:Matériel utilisé pour la réalisation du frottis cervico-utérin classique sur lames



Figure20: Cytobrosse introduite dans l'endocol. **(Berissoul W 2009)**



Figure 21: Matériel cellulaire de la cytobrosse plongé dans le tampon après étalement sur lame**.(Berissoul W 2009)**

3. MilieuxliquidespourtestHPV :

La spatule et la cytobrosse utilisées pour le FCU conventionnel ont été ensuite placées dans un tubecontenant 3 ml de milieu detransport UTM™(Figurew) pour la recherched'HPV. Après une agitation du tube,la spatule et la cytobrosses ont retirées et le tube estmis à−20˚C jusqu'à utilisation pour la recherche d'HPV. **(Belgaiaa E 2015).**



Figure22:Milieu de transport UTM™ pour frottis en milieu liquide

3.1. Méthode de coloration des FCU :

La coloration utilisée est celle de Papanicolaou.Cette coloration associe un colorant nucléaire,l'hématoxyline de Harris à des colorants cytoplasmiques, l'orange G et le mélange polychrome EA50 de Papanicolaou. (Abbara A cytologie du col utérin selon le système Bethesda. (**Internet 2002**)

3.2. Méthode de lecture des lames :

Une fois les lames correctement, fixées et colorées,la lecture a été faite par le médecin anatomopathologiste du service et les résultats sont rendus selon la classification de Bethesda.

3.3.Prise en charge des lésions :

Le compte rendu est remis à la patiente qui le transmet à son médecin traitant; pour les patientes qui ont des lésions suspectes un complément biopsique est souvent demandé.

4. Prélèvement sanguin :

Le prélèvement sanguin s'effectue selon certains critères, il se fait systématiquement à chaque hospitalisation d'une patiente atteinte de cancer du col de l'utérus.**(CubabN et Thierry M, 2013).**

Les prélèvements sont réalisés dans deux tubes EDTA(5ml)pour chaque patiente en vue d'une extraction de l'ADN qui sera utilisé pour l'étude moléculaire au sein du laboratoire de biologie et génétique moléculaire**. (CubabN et Thierry M, 2013).**

4.1. Etude moléculaire des HPV :

Une partie des extractions d'ADN et des PCR s'effectuent dans les laboratoires de biologie moléculaire

4.1.1. Extraction de l'ADN :

Les échantillons conservés à −20˚C, ont été soumis à une extraction de I'ADN à l'aide de la trousse commerciale QIAamp DNA en suivant le protocolefourni par le fabriquant.

Ensuite, un aliquote de 3 ml de milieu de transport de frottis est centrifugé à 4000 tpm pendant 10 min, le surnageant estensuite éliminé et le culot cellulaire estrepris dans 400 µl de tampon TE (10 mM Tris HCI pH 8, 1 mM EDTA pH 8).

Par la suite, 400 µl de tampon AL (Qiagen) et 40 µlde protéinase K (Qiagen) sont ajoutés au tube contenant l'échantillon etincubés à 56 ˚C pendant une nuit. Cette étape permet de lyser les protéines cellulaires et virales.

Après une précipitation par l'éthanol, la totalité de l'échantillon est déposée sur des colonnes de purification.Deux lavages successifs à l'aide des tampons spécifiques(AW1etAW2)sont effectués, suivis d'une étape d'élution d'ADN avec le tampon AE. L'ADN obtenu peut être utilisé immédiatement pour la technique de PCR ou conservé à−20˚C jusqu'à utilisation.

4.1.2. Génotypage d'HPV, technique INNO-LiPAHPV :

La lecture de la position des bandes, réalisée manuellement ou de façon automatisée (Logiciel LIRAS®), permet d'identifier les types d'HPV présents dans les échantillons, à savoir **(Martel *et al*.2012)** :

- ✓ HPV haut risque (HR)et potentiellement à haut risque (pHR) : HPV16,18,
- ✓ HPV de bas risque (BR) : HPV6,1.

Résultats et discussion

I. Epidémiologie du cancer du col utérin dans le monde :

1.1. Données d'incidence et de mortalité des patientes:

Actuellement, le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus courant chez la femme à travers le monde selon l'organisation mondiale de la santé **(Soixante et onzième session Réunion virtuelle, 24-26 août 2021).**

Dans la Région africaine, le cancer du col de l'utérus est le deuxième type de cancer le plus répandu, avec 110 755 nouveaux cas, et provoque le plus grand nombre de décès par cancer, avec 72 705 décès en 2020. Ces résultats concordes aves **Ferlay J et ses collaborateurs**, selon une étude **réalisés en 2008**, qui ont montré que cette pathologie représenté le deuxième cancer féminin en termes d'incidence avec plus de 500 000 nouveaux cas et 15,2 nouveaux cas pour 100 000 femmes tout âge confondu dans le monde.

Plus de la moitié des cancers du col de l'utérus surviennent chez des femmes VIH-positives dans des pays à forte prévalence du VIH selon les études de **Marc A et ses collaborateurs en 2020**. La mortalité liée à cette pathologie est de 7,2 décès par an pour 100 000 femmes ce qui correspond à un peu plus de 275 000 décès par an selon l'organisation mondiale de la santé taux d'incidence du cancer du col de l'utérus ajusté sur l'âge à moins de quatre cas pour 100 000 femmes selon la même équipe de recherche.

Ce type de cancer touche plus que d'ordinaire les personnes les plus vulnérables partout dans le monde et frappe les femmes à la fleur de l'âge. Dans la Région africaine, la proportion des femmes qui meurent du cancer du col de l'utérus tourne autour de 68 %, alors que la mortalité de cette maladie culmine à 30 % dans de nombreux pays à revenu élevé selon les études de **Marc A et ses collaborateurs en 2020.**

Selon les pays, le taux d'incidence standardisé (de la population mondiale) est très variable. Ce taux est très bas dans certains pays comme l'Egypte (1,6 cancers invasifs pour 100 000 femmes), les Etats Unis d'Amérique (5,6 cancers invasifs pour 100 000 femmes) et la France (7,1 cancers invasifs pour 100 000 femmes). Il est intermédiaire dans d'autres pays comme le Maroc (14,1 cancers invasifs pour 100 000 femmes) et élevé à très élevé dans certains pays comme la Thaïlande (24,5 cancers invasifs pour 100 000 femmes) et la Zimbabwe (52,8 cancers invasifs pour 100 000 femmes) selon les études de **Ferlay.J et ses collaborateurs**.

Cette incidence est plus élevée que dans les autres pays nord Africains **(National Cancer Registry Program of Egypt. Reports and statistiques. Egypte: Aswan ; 2008)** à l'exception de l'Algérie **(Centre Hospitalier et Universitaire d'Oran. Registre du cancer d'Oran: 13ème rapport - Résultats 1996 - 2004. Algérie : Oran ; Mars 2006)**, qu'a Moyen Orient **(Ministry of health – Kingdom of SaudiArabia. Saudi Cancer Registry: Cancer Incidence and Survival Report. SaudiArabia; 2007)**, qu'en Europe et qu'en Amérique du nord (National Cancer Institute USA. Surveillance, Epidemiology and End Results Program). Cette incidence reste inférieure à celle observée dans certains pays d'Afrique noire **(National healthLaboratory service. National institute for occupational health. Cancer statistics: Summary statistics of cancer diagnosed histologically in 2004. South Africa; 2010)** ; ou d'Amérique du sud (**Faculté de Salud, Université de Valle. Colombie, Cali. Averageannual cancer incidence rate per 100000 in habitants**).

L'inégalité de répartition mondiale de la maladie peut être liée à plusieurs facteurs, en premier lieu, on peut évoquer une différence de répartition des facteurs de risque du cancer du col utérin entre les différents pays et régions. Ces facteurs de risque aussi sont liés au contexte culturel de chaque population et peuvent ainsi masquer une différence de comportement et d'attitude du fait de la culture et ainsi une différence de la répartition et de l'exposition aux facteurs de risque du cancer du col. Cette répartition, peut-être surtout le reflet de la différence, de l'offre de soins et des mesures de prévention existant entre les différents pays et régions. En effet, les pays disposant de programme de dépistage du cancer du col ont réussi à faire baisser significativement l'incidence du cancer invasif du col de l'utérus selon les études de **Duport N en 2008.**

En outre, les femmes vivant avec le VIH sont six fois plus susceptibles de développer un cancer du col de l'utérus, et de le faire à un âge plus précoce que les femmes VIH-négatives. L'infection à VIH et le cancer du col de l'utérus sont étroitement liés et contribuent à la charge élevée de morbidité et de mortalité que l'on observe dans la Région. Ces deux maladies reflètent des inégalités et des disparités sur le triple plan géographique, sexuel et socio-économique selon **l'OMS.**

1.2. Données épidémiologiques selon l'âge des patientes :

La répartition selon l'âge a été traitée par plusieurs auteurs qui ont montrés que le pic d'incidence du cancer du col de l'utérus se situe vers 40 ans et l'âge médian au diagnostic est

de 51 ans, c'est ce que le site (**HAS-SANTE**)a publié **en juin 2013**. Il est rare chez les femmes âgées de plus de 65 ans et les femmes de moins de 30 ans.

A l'échelle mondial, l'incidence du cancer du col de l'utérus (Entre 1980 et 2005) n'a cessé de diminuer avec un taux de décroissance annuel de 2,9 % (1,8 % par an entre 2000 et 2005), le nombre de nouveaux cas était de 2 810 en 2011 (3 387 cas en 2000) et le nombre de décès liés à ce cancer de 998 (904 décès en 2002), En 2018, 40 % des cas ont été diagnostiqués chez des femmes de moins de 50 ans, l'âge médian au diagnostic était de 53 ans et l'incidence la plus élevée était observée chez les femmes âgées de 45 à 49 ans (18,0 pour 100 000).**(https://crtt.net/)**

Ces même résultats semble être comparables avec l'étude dans une population de patientes prises en charge pour le cancer du col utérin dans les principaux centres d'oncologie Au Canada, et qui montre que le cancer du col représente 1,5% de tous les nouveaux cas de cancer chez les jeunes femmes avec une incidence de 7,0 nouveaux cas de cancer par 100 000 femmes (en 2011). La plupart des cas (67%) touchent des femmes âgées de 30 à 59 ans. La mortalité liée au cancer du col représente 2% de tous les décès attribuables au cancer chez les femmes (**Société Canadienne du cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2012. Toronto; Mai 2012**).

En France, des études antérieures ont montré, que le cancer du col de l'utérus est le dixième cancer féminin en nombre de nouveaux cas (3 068 cas), c'est aussi le deuxième cancer le plus fréquent chez les jeunes françaises (15-44 ans). Cette même année, le cancer du col de l'utérus était au quinzième rang des décès féminins par cancer avec 1067 décès d'après les études de **Belot A et ses collaborateurs en 2008.** En France, 3 femmes décèdent chaque jour d'un cancer du col de l'utérus. Le pronostic de ces cancers reste sombre : la survie relative du cancer du col de l'utérus est de 75% à 3 ans et de 70% à 5 ans. Cependant, le taux d'incidence du cancer du col de l'utérus a connu une diminution significative depuis la fin des années 1970. En effet, entre 1978 et 2005 l'incidence du cancer du col a connu une décroissance annuelle moyenne de 2,9% selon les études de **Duport N.**

Au Maroc Selon les estimations de **Globocan**, le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer chez la femme marocaine après le cancer du sein (13,2% des cancers féminins) avec une incidence standardisée sur l'âge (population mondiale) de 14,1 nouveaux cas de cancer du col pour 100 000 femmes ce qui correspond à 1979 nouveaux cas de cancer du col enregistrés par

an au Maroc le moyenne d'âge de 67 ans selon l'étude qui fait par **Bouatay et ses collaborateurs en 2013**. Dans l'étude de **Zouaoui et ses collaborateurs en 2015** à l'ouest Algérienne durant la période de 2002- 2012, l'âge médian de diagnostic était de 60 ans pour les deux sexes. Par ailleurs, une population jeune est décrite par d'autres études (**Mrabet Ren 2003**), ces données sont corrélées avec la littérature car Koffi et ses collaborateurs en 2000 et publier en Afrique les mêmes résultats. Le taux le plus élevé était estimé pour les femmes âgées entre 50 et 55 ans avec 50,2 nouveaux cas de cancer pour 100 000 femmes.

I.3. Les antécédents :

Le cancer du col utérin est, dans la majorité des cas, une affection d'origine infectieuse à évolution lente. Il met en moyenne entre 10 et 15 ans à se développer après une infection génitale persistante par certains papillomavirus humains oncogènes (les génotypes 16 et 18 sont mis en évidence dans 70 % des cancers du col utérin). Cette infection, sexuellement transmissible et favorisée par la précocité des rapports sexuels et la multiplicité des partenaires, constitue le facteur de risque majeur de ce cancer. Certains facteurs favorisent la persistance de l'infection, en particulier le tabagisme et l'immunodépression acquise (VIH, traitements immunosuppresseurs). L'absence de dépistage (conditions socioéconomiques défavorisées) et la contraception orale : les œstroprogestatifs.

L'infection persistante se traduit ensuite par des lésions histologiques précancéreuses : les néoplasies cervicales intra-épithéliales (ou CIN) de différents grades. Ces lésions peuvent régresser spontanément, persister ou évoluer vers un cancer du col utérin.

II : Paramètres cliniques :

II.1 : Les circonstances de découverte :

Le cancer du col utérin est, dans la majorité des cas, une affection tumorale d'origine infectieuse à évolution lente qui peut être dépistée à un stade précancéreux grâce à la réalisation régulière d'un frottis cervico-utérin (FCU). La vaccination ne se substitue pas au dépistage.

Le diagnostic peut être porté à un stade précoce en dehors de tout symptôme, dans le cadre d'un dépistage par examen gynécologique et réalisation d'un FCU. Il peut être également évoqué devant des symptômes non spécifiques : métrorragies provoquées (principal symptôme),

métrorragies spontanées, dyspareunies, leucorrhées ou douleurs pelviennes, notamment chez les femmes n'ayant pas de suivi gynécologique régulier. Le diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique de biopsies cervicales ou d'une pièce de conisation (**Ackermann S et al. 2007**).

Du fait de son évolution lente et de l'existence de nombreuses lésions précancéreuses curables, le cancer du col peut être dépisté à un stade précoce et même être prévenu par la détection des lésions qui le précèdent. Le dépistage repose sur un test cytologique : le frottis cervico-utérin (FCU).

Le dépistage est effectué tous les 3 ans après deux FCU annuels normaux chez les femmes de 25 à 65 ans. Tout FCU anormal est suivi d'investigations diagnostiques complémentaires (FCU de contrôle, test Human papillomavirus (HPV), colposcopie-biopsie, curetage de l'endocol, conisation, etc.). Le dépistage des lésions précancéreuses a permis une diminution de moitié de l'incidence et de la mortalité du cancer du col utérin depuis 20 ans. Un dépistage régulier de la population cible devrait permettre de réduire l'incidence de plus de 90 %.

Le diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique de biopsies cervicales ou d'une pièce de conisation. Suite à cette étape, la prise en charge, du fait de sa complexité, doit être pluridisciplinaire et réalisée par une équipe spécialisée. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne pré-thérapeutique (débutant aux pédicules rénaux et allant jusqu'à la symphyse pubienne) est l'examen de référence. La prise en charge thérapeutique peut faire appel, selon le stade de la maladie, à la chirurgie, la radiothérapie externe, la curiethérapie et la chimiothérapie, seules ou en association (**American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.99: management of abnormal cervical cytology and histology. Obstetrics and Gynecology 2008**).

II.2. prévention et vaccination cotre HPV:

Actuellement, la majorité des femmes atteintes d'un cancer du col de l'utérus dans la région sont diagnostiquées à un stade tardif, alors que de nombreux pays ne disposent pas de services de diagnostic, de traitement ou de soins palliatifs appropriés. L'accès au traitement lorsqu'une patiente se trouve déjà à un tel stade avancé de la maladie (par exemple, la chirurgie du cancer, la radiothérapie et la chimiothérapie) peut être très limité, avec pour corollaire un taux plus élevé de mortalité par cancer du col de l'utérus. En conséquence, entre 37 % à 77 % des femmes chez qui un cancer du col de l'utérus est diagnostiqué dans la région décèdent dans les

cinq ans qui suivent ce diagnostic selon les études de **Allemani C et ses collaborateurs en 2018**. De plus, un nombre disproportionné de patientes atteintes d'un cancer pâtissent d'un accès limité au soulagement de la douleur

L'intervention clé dans la prévention primaire du cancer du col de l'utérus se trouve être la vaccination des filles âgées de neuf à 14 ans contre le papillomavirus humain. Les premiers essais cliniques ont lieu au début des années 2000. Le vaccin cible les HPV 16 et 18, responsables de 70% des cancers du col. **(https://www.rtl.fr/)**

Il existe deux types de vaccins contre les infections à papillomavirus : Un vaccin *quadrivalent* (dirigé contre quatre types de HPV : 16, 18, 6 et 11, qui sont responsables des verrues génitales) ; et un vaccin bivalent (dirigé contre les deux principaux types de HPV : 16 et 18).

Le vaccin quadrivalent s'administre en trois injections en respectant un intervalle de deux mois entre la 1ère et la 2ème injection, et un intervalle de quatre mois entre la 2ème et la 3ème injection.

Le vaccin bivalent s'administre, lui aussi, en trois injections en respectant un intervalle d'un mois après la première injection et un intervalle de cinq mois après la seconde. Ces vaccins ne sont pas interchangeables. Toute vaccination initiée avec l'un d'entre eux doit être menée à terme avec le même vaccin. **(https://crtt.net/)**

Les recherches antérieures de **Lei J, Ploner A en 2020**et après ajustement pour toutes les variables (âge, région de résidence, caractéristiques parentales …. Et d'autres), le rapport des taux d'incidence entre la population vaccinée et la population non vaccinée était de 0,47 (pour les femmes vaccinées entre 17 et 30 ans) et de 0,12 pour celles vaccinées avant 17 ans.

Les chercheurs ont ainsi établi que le risque de de développer un cancer du col était diminué de 88 % chez les femmes vaccinées avant l'âge de 17 ans, par rapport à celles qui n'ont jamais été vaccinées, confirmant ainsi l'efficacité de la vaccination prophylactique contre les papillomavirus dans la prévention du cancer du col utérin selon les mêmes équipes de recherches. **(Lei J, Ploner A 2020).**

Conclusion

Conclusion :

Le cancer du col de l'utérus correspond à la présence de cellules anormales au sein de la muqueuse qui recouvre le col de l'utérus, Ces cellules deviennent anormales en cas d'infection prolongée par un virus, l'HPV transmis par voie sexuelle.

La transformation des cellules du col en cellules cancéreuses est lente : elle est liée à la présence chronique des papillomavirus au niveau du col pendant au moins dix à quinze ans.

Les essais cliniques montrent que les vaccins contre le HPV induisent une forte production d'anticorps neutralisants avec un minimum d'effets secondaires, une protection de 100 % de l'infection HPV persistante.

La vaccination HPV réduirait de moitié la fréquence des frottis anormaux, le nombre de colposcopie et biopsies dirigées ainsi que les traitements des lésions précancéreuses. On estime à 90 % la réduction des décès par ce cancer.

Annexes

<u>Annexe I</u> : Classification clinique des cancers du col utérin selon la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) :

Stade I : localisation stricte au col

♦ **IA :**carcinome micro-invasif non visible macroscopiquement, diagnostiqué à l'examen histologique (microscope)

- ✓ **IA1** : envahissement du chorion de 3 m m ou moins, largeur de 7 mm ou moins
- ✓ **IA2** : envahissement du chorion supérieur à 3 mm et < 5 mm, largeur de 7 mm ou m oins

♦ **IB :** cancer visible à l'examen clinique ou de taille supérieure à celle du IA2

- ✓ **IB1** : lésion de 4 cm ou moins de diamètre maximal
- ✓ **IB2** : lésion de plus de 4 cm de diamètre maximal

Stade II : extension extra-utérine, mais sans atteinte de la paroi pelvienne ou du tiers inférieur du vagin

♦ **IIA :** extension vaginale sans atteinte des paramètres

- ✓ **IIA1** : lésion de 4 cm ou moins de diamètre maximal
- ✓ **IIA2** : lésion de plus de 4 cm de diamètre maximal

♦ **IIB :** extension vaginale avec atteinte d'au moins un des paramètres

Stade III : cancer étendu à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet

♦ **IIIA** : cancer étendu au tiers inférieur du vagin sans atteinte des parois pelviennes

♦ **IIIB** : cancer étendu aux parois pelviennes et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet

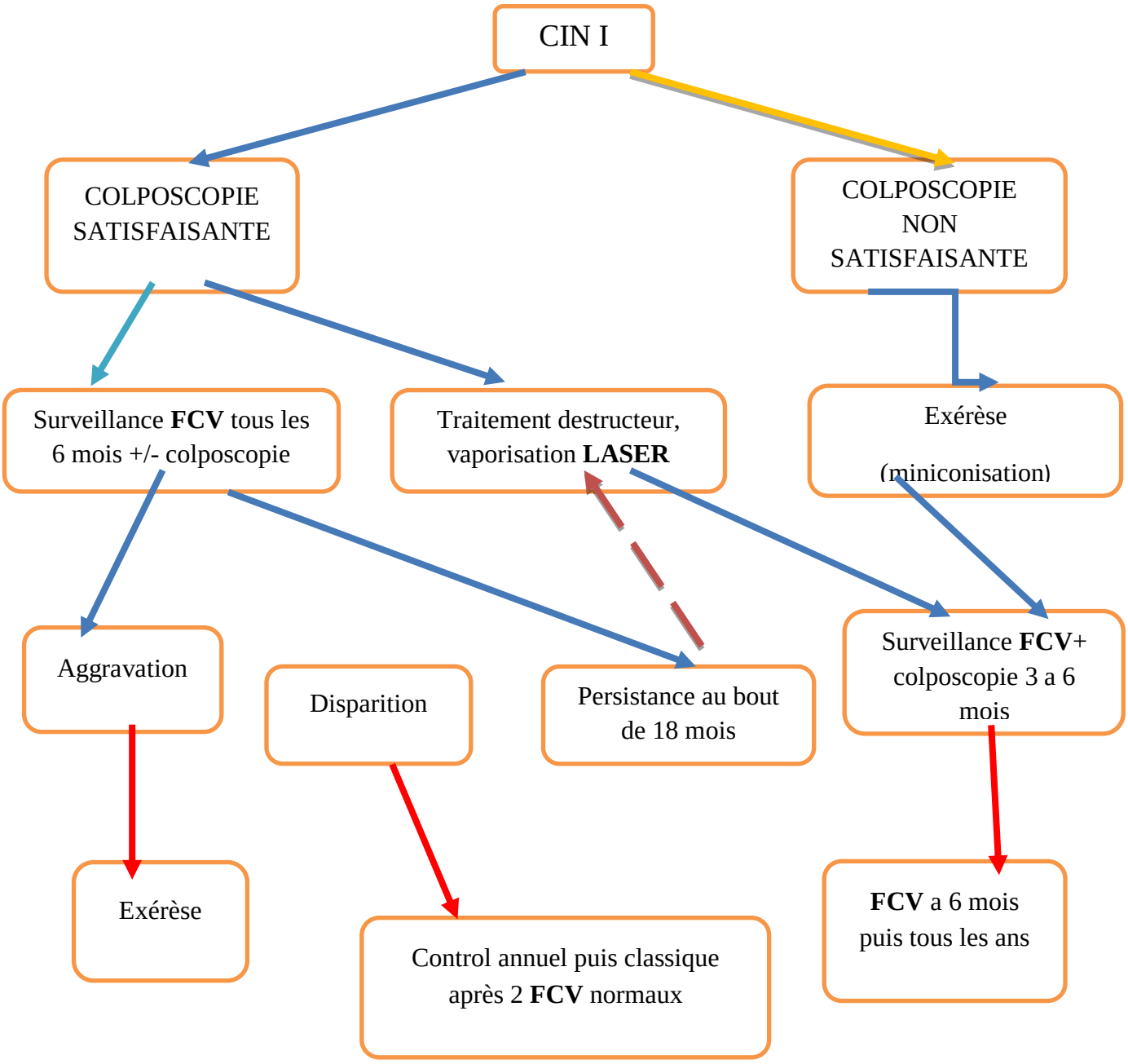
Stade IV : invasion de la vessie, du rectum et au-delà de la cavité pelvienne

♦ **IVA** : extension à la muqueuse de la vésicale et/ou à la muqueuse rectale

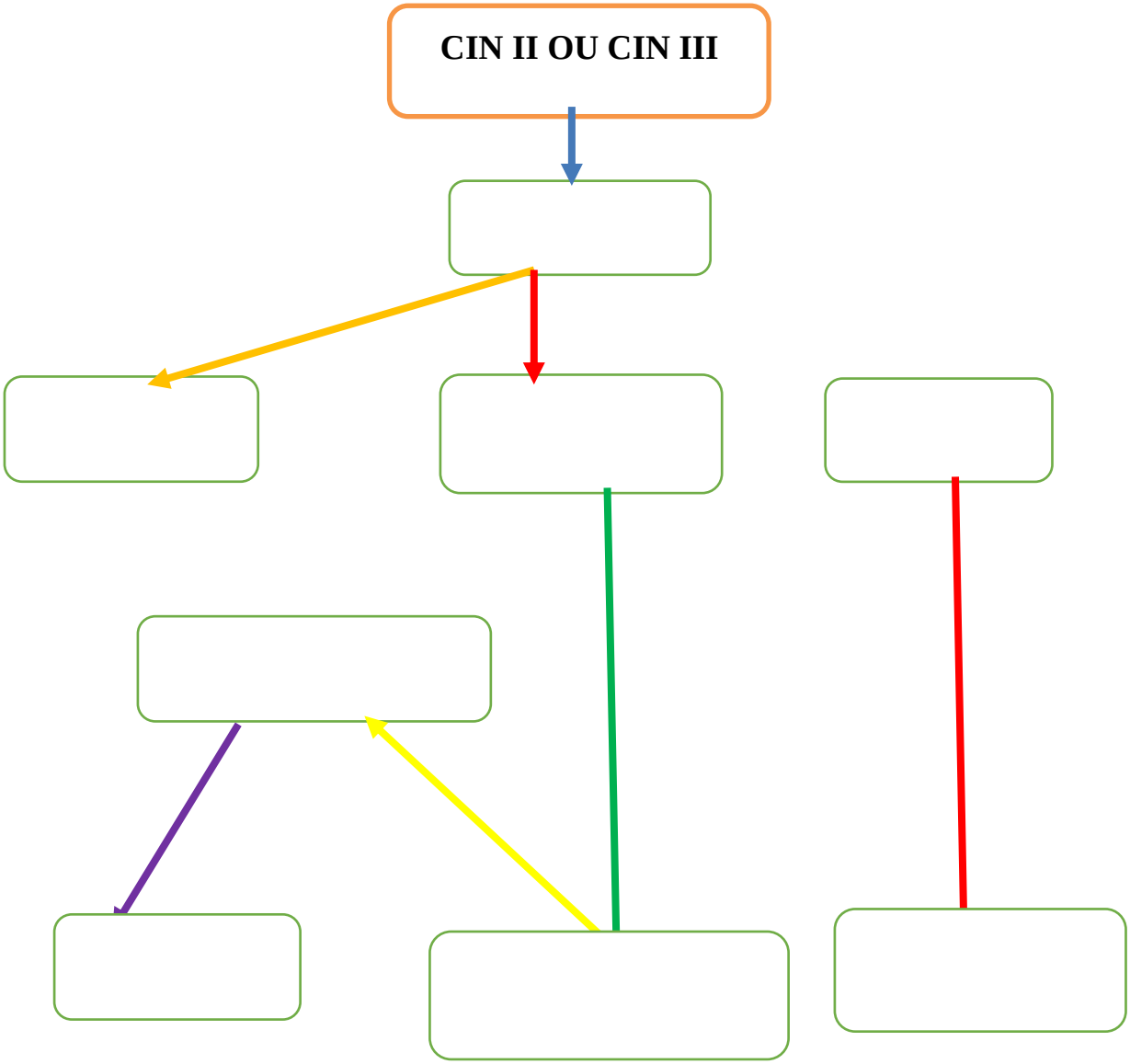
♦ **IVB** : métastases à distance (cavité péritonéale, foie, poumons et autres)

AnnexeII : Prise En Charge Des CIN

Prise en charge des CIN I(CNGOF.2010.2011) :



Prise En Charge Des CIN II OU CIN III(CNGOF.2010.2011)



Annexe III : Traitements Chirurgicaux des cancers du col utérin

Conisation	Ablation d'un fragment du col utérin, au niveau de la jonction de l'exocol et de l'endocol, en forme de cône
Trachélectomie (amputation du col)	Ablation intravaginale du col utérin
Trachélectomie élargie (colpo-cervicectomie élargie)	Ablation du col utérin, du tiers supérieur du vagin, des ganglions lymphatiques et des paramètres[11]
Hystérectomie totale simple	Ablation de l'utérus en totalité
Hystérectomie élargie	Hystérectomie totale, ablation des ganglions lymphatiques et des paramètres
Colpo-hystérectomie élargie (intervention de Wertheim)	Hystérectomie élargie, ablation du tiers supérieur du vagin, des ganglions lymphatiques et des paramètres
Exentération pelvienne	Ablation de l'utérus, du vagin, des ovaires, des trompes de Fallope, des ganglions lymphatiques proximaux, de la vessie et/ou du rectum

Références bibliographiques

- (https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-col-uterus.html)
- .Article : La sage-femme est-elle habilitée à prescrire et à procéder à l'injection du vaccin préventif contre les lésions du col de l'utérus(HPV). Conseil national de l'ordre des sages-femmes
- .Commission de la transparence, Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique. HAS 5 mars 2008
- .Etats des lieux et recommandation pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. HAS juillet 2010.
- .https://www.larevuedupraticien.fr/
- .Kokotek Maud. Introduction du vaccin Gardasil, expérience d'un programme de vaccination systématisé et organisé. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en médecine Paris février 2011.
- .Pierre Bégué, Roger Henrion, Bernard Blanc, Marc Girard, Hélène Sancho- Garnier. Les vaccins des papillomavirus humains : leur place dans la prévention du cancer du col utérin. Bulletin de l'académie nationale de médecine séance du 11 décembre 2007.
- .Recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France. HAS juillet 2010.
- .S. Hantz, S. Alain, F. Denis. Vaccination antipapillomavirus. Volume 32 numéro 5P2 de la revue scientifique gastroentérologie clinique et biologique e-m consulte.
- .Site internet Institut Pasteur : les papillomavirus et les hommes. http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/sante/info-hpv/le-papillomavirus-et-les-hommes2
- .Van Der Kwast Théodora. Evaluation de la connaissance de l'indication du frottis cervico-utérin après la vaccination préventive contre les infections à papillomavirus : étude auprès de 370 lycéennes. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en médecine Strasbourg décembre 2010.
- à risque de cancer du coI de I'utérus : ImpIication pour Ie dépistage et Ia prévention. 2015
- Ackermann S et al. 2007
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.99: management of abnormal cervical cytology and histology. Obstetrics and Gynecology 2008

- Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1. - Human papillomavirus and cervical cancer-Burden and assessment of causality. Journal of the National Cancer Institute Monographs, 2003, 31:3–13.
- BOULANGER J .C .,SEVESTRE H., BAUVILLE E.,GHIGHI C., HARLICO T J.P., GONDRY J.Epidémiologie de l'infection à HPV. Gynécol. Obstét.Fertil .,2004,218-223.
- Bull. Acad. Natle Méd., 2007, 191, n° 9, 1805-1817, séance du 11 décembre 2007
- C. Mougin, Berbard, M. Lab.Biologie des infections à Papillomavirus. II. Leur rôle dans la carcinogenèse du col utérin. Annales de Biologie clinique ; 1998 ; 56 ; 21-28, Revues générales.
- Campus Histologie et Embryologie medicales
- cancer. N Engl J Med 2003 ; 348 (6) : 518-27.
- Centre Hospitalier et Universitaire d'Oran. Registre du cancer d'Oran: 13ème rapport - Résultats 1996 - 2004. Algérie : Oran ; Mars 2006
- Commission de la transparence, HAS avis du 18 avril 2007.
- Dr Nicolas Duport. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus - Etats des connaissances – Actualisation 2008. Institut de veille sanitaire mai 2008.
- Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical
- ESMO-cancerducolutérin:unguidepourles patientsbasé sur lesrecommandationsdeL'ESMO-v, 2012.
- Essaada BELGLAIAA. Génotypage moIécuIaire des papiIIomavirus humains chez des femmes.
- F. F. HAMERS1), A.-S. WORONOFF2, Réseau français des registres de cancers Francim3
- F. F. HAMERS1), A.-S. WORONOFF2,Réseau français des registres de cancers Francim3
- FMPIFO- faculté de médecine PIFO : cours de gynécologie, 2009.
- Gold Bloom. R. Battista RN. Haggerty J. The periodic health examination, Canadian task Force on the periodic health examination ; 1989 ; Can Med Ass J, 4 ; 01-03
- Histologie et Pathologie des organes
- http : //omarqasmieh.files.wordpress.com.2012- Anatomie de l'utérus.
- http : //www.biologie.ens-lyon.fr.2009-/génome- des –papillomavirus.

Références Bibliographiques

- http : //www.ligue-cancer.net.2009-/shared/.../cancers-appareil-genital-feminin.
- http:// www.med.univ-montp1.fr.Année Universitaire 2007-2008Anatomie d'Appareil génitale féminine.
- https://crtt.net/
- https://crtt.net/
- https://docpedagogie.umontpellier.fr/medecine/histologieLV/index.php?module=detail&subaction=desc&vue=5&itm=221&g=1&d=2
- https://www.cerballiance.fr/fr
- https://www.docteur-benchimol.com/anatomie-fonctionnelle-de-lappareil-genital-feminin.html.
- https://www.rtl.fr/.
- -https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-col-uterus.html.
- Julie Crouvizier .HumanPapillomaVirus, mieux informer pour mieux vacciner : la prévention du cancer du col de l'utérus par la vaccination, étude de l'information transmise à 512 Mosellans de 14 à 23 ans . 2008.
- Julie Crouvizier2013 .
- KHENCHOUCHE Abdelhalim.LE CANCER DU COL DE L'UTERUS : COINFECTION PARLE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN ET PAR L'EPSTEIN-BARR VIRUS.2014 .
- LallaWassima BENRISSOUL. DEPISTAGE ET PREVENTION DU CANCER DU COL UTERIN. 2009.
- Lei J, Ploner A, Elfström M, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. N Engl J Med 2020;383:1340-8
- Leroy JL.La colposcopie après frottis cervical anormal, corrélation cyto-colposcopique. Module d'enseignement de colposcopie en collaboration avec la société française de colposcopie et de pathologie cervico-vaginale ; 193-196.
- Ministry of health – Kingdom of Saudi Arabia. Saudi Cancer Registry: Cancer Incidence and Survival Report. Saudi Arabia; 2007.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S - Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. New England Journal of Medicine, 2003, 348(6), 518–527.

- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, etal.Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003 ; 348 (6) : 518-27.
- National Cancer Registry Program of Egypt. Reports and statistiques. Egypte: Aswan ; 2008.
- National health Laboratory service. National institute for occupational health. Cancer statistics: Summary statistics of cancer diagnosed histologically in 2004. South Africa; 2010.
- PrSelimAractingi, Dr Olivier Aynaud, Dr Thierry Blanchon, Dr Christine Bergeron, Pr Franck Chauvin, Pr François Denis, Dr Philippe Faucher, Pr Serge Gilberg, Dr Bernard Huynh, Dr Catherine Lhomme, Pr Catherine Olivier, Dr Anne-Carole Jacquard. Place de la vaccination contre les papillomavirus humains en France- Réflexion d'experts. Editions John LibbeyEurotext 2006..
- Radia Fritih[a,*], Yamina Yousfi [a], Nabila Maloum[a], Feriel Hadj Hammou[a], Fatima Benserai[a],ZineCharaf Amir-Tidadini[a], Ali Benamirouche[b], SéamOukrif[b], NadjiaKhiatti[c], Ahmed Bendib[c],FatimaAsselah[a]Cancer du col de l'utérus en Algérie 2010
- referentieleps_format2clic_kc_col_uterus_2013-30-08__vf_mel.pdf
- Schiffman M, Doorbar J, WentzensenN,deSanjose S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirusinfection. Nat Rev Dis Primers 2016 ; 2 :16086
- Schiffman M, Doorbar J, WentzensenN,deSanjose S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenichuman papillomavirus infection. Nat Rev Dis Primers 2016 ; 2 :16086.
- Smith JS, Herrero R, Bosetti C- Herpes simplex virus- 2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. Journal of the National Cancer Institute, 2002, 94(21),1604–1613.
- Société Canadienne du cancer. Statistiques canadiennes sur le cancer 2012. Toronto; Mai 2012
- Soixante et onzième session Réunion virtuelle, 24-26 août 2021
- Sophie isautier .Place de la vaccination antipapillomavirus dans la prévention du cancer du col de l'uterus - situation à l'île de la réunion 2018.
- Sophie Isautier- Place de la Vaccination Anti papillomavirus Humains dans la Prévention du Cancer du Col de L'uterus Situation a L'ile de la Reunion, 2012 .
- Source: : Les traitements du cancer invasif du col de l'utérus,iNca juin 2011.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for

36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021:71:209–49. doi:10.3322/caac.21660.

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021:71:209–49. doi:10.3322/caac.21660.
- -Tranbaloc P et GuillemotoniaA.Dépistage des néoplasies du col et du vagin et conduite à tenir devant un frottis anormal ; EncyclMédChir (Elsevier, Paris) Gynécologie ; 73-B-10, 1997, 8
- Walboomers JM- Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. Journal of Pathology, 1999, 189, 12-19.

.