



République Algérienne Démocratique Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur de la Recherche Scientifique
Université Echahid Hamma Lakhdar – El Oued
Faculte des Sciences de La Nature et de La Vie
Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en Sciences
biologiques

Spécialité : Toxicologie

THEME

**Etude épidémiologique du cancer du col de l'utérus dans la
région d'EL Oued**

Présenté par :

DEBBAR Soumia

GHENABZIA Amina

HAMZA Hana

MELOUKA Maimouna

Devant le jury :

Président	MADJOUR Abdelhak	M.A.A	Hamma Lakder El Oued Université
Examinatrice	HOUMRI Naouel	M.C.B	Hamma Lakder El Oued Université
Promotrice	GHENABZIA Imane	M.C.A	USTHB Université Alger
Co- Promotrice	CHANNA Adala	M.C.B	Hamma Lakder El Oued Université

Année Universitaire : 2023-2024

Remerciements

Avant tout, nous remercions tout puissant ALLAH de nous avoir accordé, le courage et les moyennes pour accomplir ce travail. Au terme de ce travail, nous avons très envie d'anticiper nos remerciements les plus Sincères et nos profondes reconnaissances à notre encadreur Madame GHENABZIA IMANE, Maître de Conférence A au département de Biologie à l'Université HOUARI BOUMADIANE BAB ZOUAR Alger, d'avoir diriger ce travail, d'avoir usé de tout sa bonne Volonté et aussi pour ses judicieux conseils. Vous avez toujours été présente pour recadrer nos recherches dans la bonne direction et ceci été fondamental dans la bonne réalisation de ce mémoire. Mes plus vifs remerciements à Madame CHENNA ADALLA Maître de Conférence B Au département de Biologie à l'Université HAMMA LAKHDER d'EL-Oued, pour avoir bien voulu assurer la Co-promotion de ce travail, pour vos conseils et vos orientations avec beaucoup de pertinence, vos suggestions et vos encouragements. Nous remercions infiniment les membres de jury pour leurs conseils judicieux et d'avoir accepté d'examiner ce travail. Par la même occasion, nous ne manquerons pas se remercier infiniment tous les enseignants qui ont contribué à notre formation pendant cette année d'étude. Nos vifs remerciements s'adressent à DR MANSOURI, médecin oncologue et chef service de centre de lutte contre le cancer REZGUI BACHIR EL Oued, pour leur précieuses aides et leurs disponibilités, n'oublier pas tous les personnelles de l'hôpital.

Enfin à tous ceux qui ont contribué ou de loin à l'élaboration de ce modeste travail.

Amina, Hana, Maymouna, Soumaia,

Résumé

Cancer du col de l'utérus occupe la deuxième place parmi les cancers ciblant la échantillon féminine en Algérie, il représente donc un grave problème de santé publique. Vu l'importance de ce problème de santé et afin de contribuer à mieux cerner certains aspects de l'étiologie du cancer du col utérin en Algérie, nous avons effectué une étude épidémiologique rétrospective qui a porté sur 117 patientes atteintes d'un cancer du col utérin, prises en charge au niveau du service d'Oncologie-Radiothérapie du Centre de Lutte contre le cancer (CLCC) d'EL Oued entre 2021 et 2023. Cette étude qui vise à décrire les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patientes (tels que : l'âge de patiente, la parité, l'âge de mariage, et le statut hormonal, le symptôme clinique, le type histologique du cancer et leur stades). Les résultats obtenus ont révélé que la médiane d'âge était de 56 ans, avec une faible proportion de jeunes femmes âgées de moins de 40 ans. Nos résultats confirment aussi l'influence de plusieurs facteurs de risque, tels que le mariage précoce (moins de 18 ans : 47%), la multiparité (60,68 %) et la ménopause (81 %). L'étude histologique a montré une nette prédominance des carcinomes épidermoïdes (89 %) par rapport aux adénocarcinomes (11 %). Les stades les plus fréquents au moment du diagnostic étaient le stade IIB (39,31 %), suivi du stade IIIc (22,22 %). Les lacunes en termes de prévention par le dépistage seraient la cause principale. Plus de la moitié des femmes algériennes découvrent leur cancer trop tardivement, à un stade avancé de la maladie, lorsque le cancer a déjà gagné tout l'appareil génital ou plus. D'où la nécessité d'améliorer la sensibilisation sur la prévention et le diagnostic précoce des cas.

Mots-clés : Cancer du col de l'utérus, étude épidémiologique, adénocarcinomes, carcinomes épidermoïdes, facteur de risque, prévention.

الملخص

يعد سرطان عنق الرحم ثاني أكثر أنواع السرطان انتشاراً بين النساء في الجزائر، وبالتالي يمثل مشكلة صحية خطيرة ونظراً لخطورة هذه المشكلة الصحية، ومن أجل المساهمة في فهم أفضل لبعض جوانب مسببات سرطان عنق الرحم في الجزائر. أجرينا دراسة وبائية بأثر رجعي على 117 مريضة تعاني من سرطان عنق الرحم وتم علاجها في قسم الأورام والعلاج الإشعاعي في مركز مكافحة السرطان بالوادي بين عامي 2021 و 2023. تهدف هذه الدراسة إلى وصف الخصائص الوبائية والسريرية للمرضى (مثل: عمر المريض، عدد الولادات، العمر عند الزواج الأول، والحالة الهرمونية، الأعراض السريرية، نوع السرطان النسيجي ومراحله). وكشفت النتائج التي تمكنا من الحصول عليها أن متوسط العمر كان 56 عاماً، مع وجود نسبة قليلة من الشبابات تحت سن 40 عاماً. تؤكد نتائجنا أيضاً تأثير العديد من عوامل الخطر، مثل الزواج المبكر (أقل من 18 عاماً: 47%)، وتعدد الولادات (60.68%)، وانقطاع الطمث (81%). أظهرت الدراسة النسيجية زيادة واضحة لسرطان الخلايا الحرشفية (89%) مقارنة بالأورام السرطانية الأخرى (11%)، وكذلك تقدم غالبية المرضى للتشخيص في المرحلة الأكثر شيوفاً (IIB) بنسبة (39.31%)، وتليها المرحلة (IIIc) بنسبة (22.22%). وتعتبر قلة الوقاية هي السبب الرئيسي لأن أكثر من نصف النساء الجزائريات يكتشفن إصابتهن بالسرطان بعد فوات الأوان في مراحل متقدمة من المرض عندما يكون السرطان قد انتشر بالفعل في الجهاز التناسلي بأكمله أو أكثر. ومن هنا نؤكد على ضرورة تحسين الوعي بشأن الوقاية والتشخيص المبكر للحالات.

الكلمات المفتاحية : سرطان عنق الرحم، دراسة وبائية، الأورام السرطانية، سرطان الخلايا

الحرشفية ، عوامل الخطر، الوقاية.

Abstract

Cervical cancer is the second most common cancer affecting women in Algeria, and therefore represents a serious public health problem. Given the importance of this health problem, and in order to contribute to a better understanding of certain aspects of the etiology of cervical cancer in Algeria, we carried out a retrospective epidemiological study of 117 patients with cervical cancer treated at the Oncology-Radiotherapy Department of the EL-Oued Cancer Center (CLCC) between 2021 and 2023. This study aims to describe the epidemiological and clinical characteristics of patients (such as patient age, parity, age at first marriage, hormonal status, clinical symptoms, histological type of cancer and their stages). The results showed that the median age was 56, with a low proportion of young women under 40. Our results also confirm the influence of several risk factors, such as early marriage (under 18: 47%), multiparity (60.68%) and menopause (81%). Histological studies showed a clear predominance of squamous cell carcinomas (89%) over adenocarcinomas (11%). The most frequent stages at diagnosis were stage IIB (39.31%), followed by stage IIIc (22.22%).

Lack of preventive screening is thought to be the main cause. More than half of Algerian women discover their cancer too late, at an advanced stage of the disease, when the cancer has already spread throughout the genital tract or beyond. Hence the need to raise awareness of prevention and early diagnosis.

Key words: Cervical cancer, epidemiological study, adenocarcinomas, squamous cell carcinomas, risk factor, prevention.

Liste des abréviations

ADN:Acide désoxyribonucléique

AGC : atypie des cellules glandulaire ; Atypical Glandular Cells

AIS :Adénocarcinome in situ

ASC H :Atypie des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliale de haut grade

ASC-US:Atypie des cellules malpighiennes de signification indéterminée

CLCC:Centre de lutte contre le cancer

CIN : Cervical Intraepithelial Neoplasia ; néoplasie intra-épithéliale cervicale

CIRC : Centre Internationale de Recherche sur le Cancer

CIS :Carcinome in situ

FCU: frottis cervico-utérin

FIGO: Fédération Internationale De Gynécologie Obstétrique

HLA :Human Leukocyte Antigen ; antigène des leucocytes humains

HPV:Human Papilloma Virus ; papillomavirus humain

HSIL : High Grade Squamous Intra-epithelial Lesion ; lésions Malpighiennes Intra-Épithéliales De Haut Grade

INCA : Institut National du Cancer

INSP :Institut National de sante public

IST : Infection Sexuellement Transmissible

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

LCR : long control région

LSIL :Low grade Squamous Intraepithelial Lesion ; lésions malpighiennes intra-épithéliales de bas gra

Liste des Figures

Figure1 : Appareil génital féminin (Stevens et <i>al.</i> ,2002)	6
Figure 2: Anatomie du col de l'utérus montrant l'épithélium endocervical et exocervical de la zone de transition (Jacopin, 2022).....	8
Figure 3 : Les caractéristiques histologiques principales de chacune des zones du col de l'utérus (Beaudin et <i>al.</i> , 2015).....	9
Figure 5:Vue microscopique d'une jonction pavimento-cylindrique (JPC (×10)) (Sellors et Sankaranarayanan, 2004).....	10
Figure 6 : Vue microscopique de l'épithéliumcylindrique endocervicale(objectif×40)	11
Figure 7 : Représentation schématique de la zone de remaniement à gauche (Sellors et Sankaranarayanan, 2004) : frottis cervical avec aspect évocateur d'une infection à PVH avec présence de koilocyte à droite (Albertini et <i>al.</i> , 2013).....	15
Figure8 : développement histologique du cancer du col (Pisaneschi,2009).....	16
Figure 9: Représentation d'une particule virale de HPV : modèle Atomiquede la capsid et modèle schématique (Bousarghin, 2009).	29
Figure10 : Représentation schématique du génome circulaire du PVH 16 illustrant la localisation des gènes précoces (E : early) et tardifs (L : Late) et celle de la région LCR (Long Control Region) (Beaudin et <i>al.</i> ,2015)	31
Figure 11 : Répartition mondiale des cancers du col de l'utérus en fonction des types d'HPV	33
Figure 12 : Répartition des patientes selon les tranches d'âges.	44
Figure 13 : Distribution de notre echantillon selon la wilaya d'origine	45
Figure14 : Répartition des patientes selon l'âge de mariage	46
Figure15: Répartition des patientes selon la parité.....	46
Figure16: Répartition des malades selon le statut hormonal	47
Figure17 : Répartition des patientes selon les symptômes cliniques.....	48
Figure 18 : Répartition de notre echantillon d'étude selon type histologique.....	48
Figure 19 : Répartition de notre echantillon selon les stades de maladie.....	49
Figure 20 : Répartition des patientes de 28 wilayas selon les stades de la maladie	50

Liste des tableaux

Tableau 1: Les différents termes employés pour désigner des lésions précancéreuses du col utérin et leur concordance.....	18
Tableau 2: Classification FIGO simplifiée des lésions cancéreuses du col de l'utérus basée sur l'étendue du cancer dans l'organisme (Beaudin et <i>al.</i> , 2015).....	20
Tableau 3 : La classification des PVH selon leur tropisme (Beaudin et <i>al.</i> ,2015).....	32
Tableau 4: La classification des PVH ano-génitaux selon leur potentiel oncogénique.....	32
Tableau 5 : Répartition des patientes selon les tranches d'âges.	44
Tableau 6: Répartition des patientes selon l'âge de mariage.....	45
Tableau 7: Répartition des patientes selon la parité	46
Tableau 8: Répartition des patientes selon les symptômes cliniques	47
Tableau 9: Répartition de notre échantillon selon les stades de maladie	49

Sommaire

Remerciments	
Résumé.....	
Liste des abréviations	
Liste des Figures	
Liste des tableaux	
Sommaire.....	
Introduction générale.....	1

Partie I :Synthese bibliographique

Chapitre I: Appareil genital feminin

I.1.Appareil génital féminin	6
I.1.1. Ovaires	6
I.1.2. Trompes de Fallope.....	7
I.1.3. Utérus	7
I.1.4. Vagin.....	7
I.1.5 .Vulve.....	7
I.1.6. Col de l’utérus	7
I.1.6.1. Anatomie	7
I.1.6.2. Histologie du col de l’utérus	9
I.1.6.3. Fonction du col de l’utérus.....	11
I.1.6.4 Différentes maladies du col de l’utérus.....	12

Chapitr II: Cancer du col de l'uterus

II.1. Historique du cancer du col utérin.....	15
II. 2. Définition du cancer du col de l’utérus.....	16
II.3. Description et classification des lésions précancéreuses et cancéreuses	17
II.3.2. Lésions cancéreuses	18
II.3.2.1. Classification des lésions cancéreuses	19
II.4. Epidémiologie du cancer du col de l’utérus.....	21
II.4.1. Dans le monde	21
II.4.2 En Afrique.....	21
II.4.3. En Algérie	22
II.5. Causes et facteurs de risqué du cancer du col de l'utérus	22
II.5.1. Infection HPV	22
II.5.2. Age.....	22

II.5.3. Comportement sexuel	23
II.5.4. Multiparité :	23
II.5.5. Tabac.....	23
II.5.6. Contraception hormonal.....	23
II.5.7. Immunodépression.....	23
II.5.8. Niveau socio-économique.....	24
II.5.9. Prédisposition génétique	24
II.6. Symptômes du cancer du col de l’utérus	24
II.7. Diagnostic du cancer du col de l’utérus	24
II.7.1. Colposcopique	25
II.7.2. Biopsie	25
II.8. Traitement du cancer du col de l’utérus.....	25
II.8.1. Chirurgie	25
II.8.2. Radiothérapie	25
II.8.3. Chimiothérapie.....	26
II.9. Stratégie de lutte contre le cancer du col de l’utérus	26
II.9.1. Prévention du cancer du col utérin	26
II.9.1.1. Prévention primaire.....	26
II.9.1.2. Prévention secondaire	27
II.9.1.3. Prévention tertiaire.....	27
Chapitre III: Physiopathologie du cancer du col de l'utérus	
III. Papillomavirus humains	29
III.1. Description.....	29
III.2. Caractéristiques spécifiques	30
III.3. Classification des HPV	31
III.4. Mode de transmission	33
III.4.1. Transmission sexuelle.....	33
III.4.2. Transmission non sexuelle.....	33
III.5. Facteur de persistance.....	34
Chapitr IV Dépistage du cancer du col de l’utérus	
IV. Dépistage du cancer du col de l’utérus.....	36
IV.1. Définition du dépistage	36
IV.2. Objectifs et intérêts du dépistage.....	36
IV.3. femmes éligibles aux dépistages du cancer de l’utérus.....	36

IV.4. Tests de dépistage.....	37
IV.4.1. Test cytologique : Le frottis cervico-utérin (FCU)	37
IV.4.1.1. Frottis conventionnel ou Papanicolaou	37
IV.4.1.2. Frottis en milieu liquide ou cytologie en milieu liquide	38
IV.4.1.3. Interprétation et Résultats du frottis	38
IV.4.2. Test papillomavirus humain (HPV)	38
IV. 4.2.1. Principe.....	38
IV.4.2.2. Objectifs et intérêts du test HPV	38
IV.4.2.3. Interpretation de test HPV	39

Partie II:Expérimental

Chapitr V: Matériel et méthodes

V. Matériel et méthodes :	42
V.1. Conception et cadre de l'étude	42
V.2.Echantillon de l'étude.....	42
V.3.Collecte des données.....	42
V.4. Analyse statistique	42

Chapitre VI:Résultats et discussion

VI. Résultats et discussion.....	44
VI.1. Résultats	44
VI.1.1. Caractéristiques épidémiologiques.....	44
VI.1.1.1. Age des patientes.....	44
VI.1.1.2. Wilaya origine	45
VI.1.1.4. Parité (Nombre de grossesses):	46
VI.1.1.5. Statut hormonal	47
VI.1.2. Caractéristique clinique.....	47
VI.1.2.1. Motif de consultation	47
VI.1.2.2. Type histologique	48
VI.1.2.3. Stade du maladie	49
VI.2. Discussion	51
Conclusion	54
Références bibliographiques.....	57
Annexes.....	63

Introduction générale

Introduction

Le cancer englobe un vaste groupe de maladies qui peuvent apparaître dans presque tous les organes ou tissus du corps, lorsque des cellules anormales se développent de manière incontrôlée et se répandent au-delà de leurs limites habituelles pour envahir des régions voisines du corps et/ou se propager à d'autres organes. Le cancer est la deuxième cause de mortalité à l'échelle mondiale, entraînant 9,6 millions de décès en 2018, ce qui représente un décès sur six (OMS,2018).

Les cancers du poumon, de la prostate, colorectal, de l'estomac et du foie sont les types de cancer les plus courants chez les hommes, tandis que les femmes sont le plus souvent atteintes des cancers du sein, colorectal, du poumon, du col de l'utérus et de la thyroïde. Selon l'OMS l'année 2022, les cancers gynécologiques constituent un problème majeur de santé publique. Au niveau mondial, le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus courant chez la femme dans le monde, avec environ 660 000 nouveaux cas et 350 000 décès liés à cette maladie en 2022. En Algérie, le cancer du col utérin est le deuxième cancer gynécologique, après le cancer du sein avec une incidence de 8,7 pour 100 000 femmes. Le cancer du col de l'utérus est une pathologie d'origine infectieuse, provoqué par une infection virale dues à certains papillomavirus (HPV), La multiparité, la précocité des rapports et le nombre de partenaires représentent donc des facteurs augmentant le risque d'infection (Boublenza et al.,2012).

Les papillomavirus humains (HPV) sont des virus à ADN double brin dont le mode de contamination est essentiellement sexuel ; en fonction des génotypes, ils peuvent induire des lésions précancéreuses, Ces lésions peuvent disparaître spontanément, persistent ou évoluent progressivement, d'abord vers une forme précoce de cancer, appelée cancer in situ, puis vers une forme plus avancée appelée cancer invasif (Segondy et al., 2008).

Le cancer du col utérin est l'un des rares cancers humains évitable. En effet sa prévention est basée sur le diagnostic très précoce des lésions bénignes ou précancéreuses dont le traitement rend en principe impossible le développement d'un cancer (Monsonogo, 2004).

Reconnaître l'importance d'un problème de santé publique est le premier pas vers la prévention. Il est essentiel de comprendre le mieux possible les diverses composantes de la problématique pour identifier les stratégies et interventions qui peuvent avoir un impact réel sur la santé. Ainsi, la prévention du cancer du col utérin est assurée par le dépistage (Akom et Venne, 2002).

Le dépistage permet de repérer les lésions précancéreuses et de les traiter avant qu'elles ne progressent vers des lésions invasives. Ce programme repose principalement sur la cytologie,

la technique la plus couramment utilisée. Bien que le dépistage réduise le risque de cancer, il ne peut pas stopper la progression des lésions cancéreuses, rendant ainsi la production du vaccin indispensable (**Hantz et al., 2006**).

Dans ce travail, nous avons mené une étude sur le profil de cette maladie au service de radiothérapie du centre de lutte contre le cancer Rezgui Bachir EL Oued. C'est un grand pôle régional dans le pays, qui reçoit les patients de toutes les régions. L'objectif de cette étude est d'effectuer les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patientes porteuses d'un cancer du col de l'utérus et d'étudier les principaux facteurs qui causent cette maladie, ainsi que la corrélation entre ces derniers et l'état d'avancement de cette maladie.

Cette étude est structurée en trois parties, La première partie de ce travail, porte sur quelques connaissances bibliographiques concernant le cancer du col de l'utérus et son étiologie principale HPV ainsi que le dépistage de cette maladie. La seconde partie, la méthodologie de travail, elle s'effectue par la collecte et l'analyse des données, à l'aide des dossiers des patientes conservés dans le service des archives, La troisième partie regroupe les résultats et la discussion. Elle porte les tableaux et les représentations graphiques, ainsi qu'une discussion générale de ce résultat. Une conclusion et des perspectives qui sont un ensemble de réflexions, achèvent ce travail.

Partie I

Synthese bibliographique

Chapitre I

Appareil genital feminin

I.1.Appareil génital féminin

Appareil génital féminin se compose de deux glandes, les ovaires, qui produisent les ovules ; de deux trompes utérines qui conduisent les ovules jusqu'à dans l'utérus ; de l'utérus, dans lequel se développe l'œuf fécondé ; du vagin et de la vulve qui constituent les organes de la copulation (Figure1) (Benchimol, 2022).

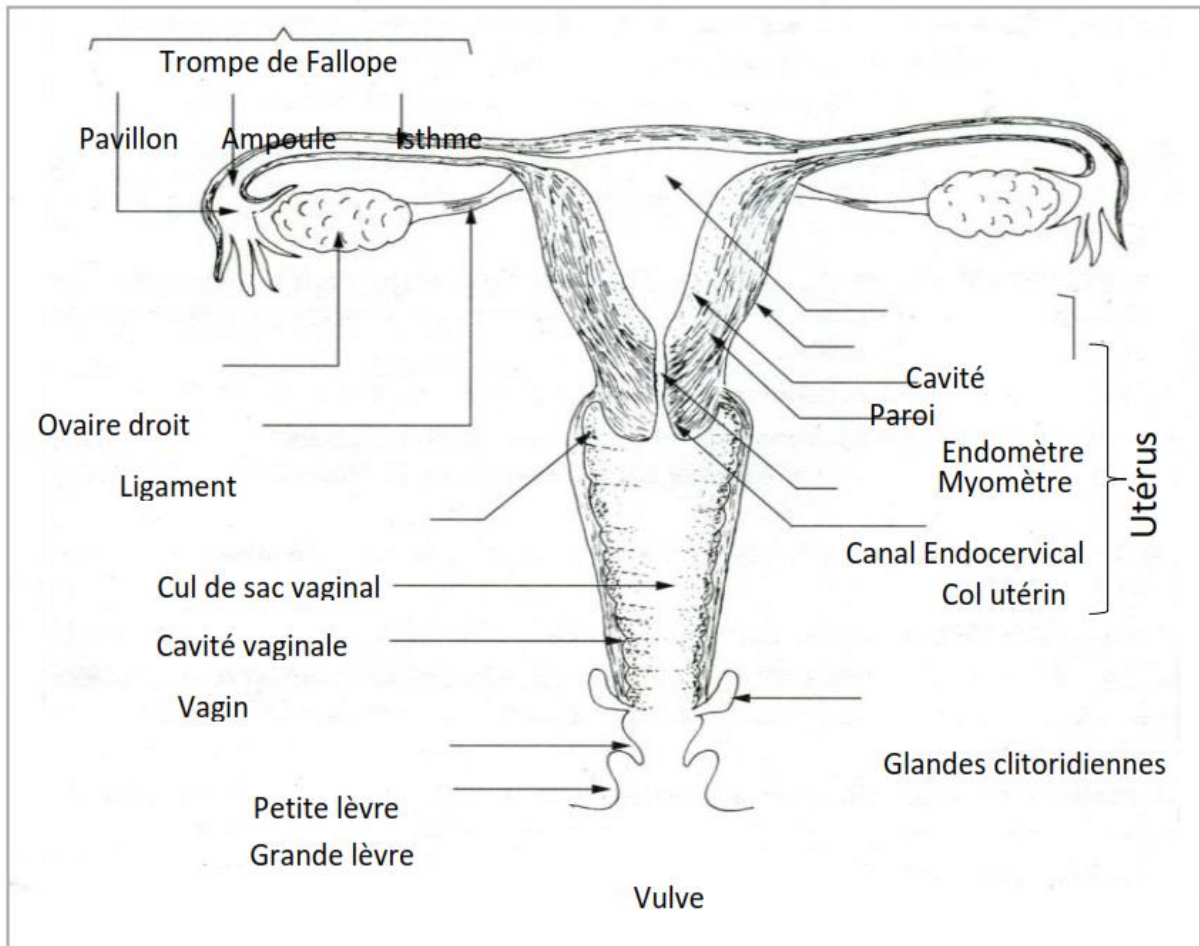


Figure1 :Appareil génital féminin (Stevens et al.,2002)

I.1.1. Ovaires

Les ovaires ou gonades femelles, sont deux glandes qui ressemblent sur le plan du volume et la forme a des amandes non écalées. Les ovaires descendent jusqu'au détroit supérieur du bassin durant le troisième mois du développement embryonnaire (Gompelet Koss, 1996).

Les ovaires sont les organes qui produisent les ovules. Ils ont également pour fonction la sécrétion des hormones sexuelle féminines (estrogène et progestérone) qui interviennent dans le développement des caractères sexuels secondaires, dans le cycle menstruel, dans la nidation de l'œuf et dans le développement du placenta (Camusetal., 2006).

I. 1.2. Trompes de Fallope

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 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. **(Benchimol, 2022).**

I.1.3. Utérus

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. **(Gompel et Koss,1996).**

L'utérus mesure 6,5 centimètres de longueur, 4 centimètres de largeur et 2 centimètres d'épaisseur chez la nullipare. Il mesure 8 centimètres de longueur, 5 centimètres de largeur et 3 centimètres d'épaisseur chez la multipare **(Camuset *al.*, 2006).**

I.1.4. Vagin

Le vagin est un organe en forme de tube, de 10 à 15 cm de long, très extensible, dans lequel sont déposés les spermatozoïdes au cours du rapport sexuel. Il est également la voie naturelle de passage du fœtus lors de l'accouchement. Il est tapissé par un épithélium malpighien non kératinisé **(Lavoue et *al.*,2010)**

I.1.5 .Vulve

La vulve est un terme collectif pour l'ensemble des organes génitaux externes de la femme, la vulve est occupée par une cavité médiane, au fond de laquelle s'ouvrent l'urètre et le vagin. Cette cavité est limitée de chaque côté par deux replis cutanéomuqueux qui sont la grande lèvre et la petite lèvre **(Ramé et *al.*, 2007).**

I.1.6. Col de l'utérus

I.1.6.1. Anatomie

Le col de l'utérus, également appelé cervix, est la portion fibromusculaire basse de l'utérus. Il est de forme cylindrique ou conique, et mesure de 3 à 4 cm de long pour 2.5 cm de diamètre **(Badoual et Jacopin, 2022)**

Le col utérin comporte trois parties anatomiques :

Zone de l'exocol Elle représente la portion du col qui s'étend à l'extérieur de l'orifice externe et visible lors d'un examen clinique, il est revêtu d'un épithélium malpighien (épithélium pavimenteux) non kératinisé. Cet épithélium est identique et en continuité avec l'épithélium de revêtement du vagin. L'exocol comporte à sa partie centrale l'orifice externe (Figure 2,3) (Bouhadeff et al., 2005)

Zone de l'endocol: Elle représente la portion du col située à l'intérieure de l'orifice externe et non visible spontanément lors de l'examen clinique. Le canal endocervical qui traverse le col, met en relation la cavité utérine avec le vagin. Il s'étend de l'orifice interne à l'orifice externe (Figure 2,3) (Sellors, 2003; Bouhadeff et al., 2016).

Zone de jonction : C'est la zone de transition entre l'épithélium malpighien exocervical et l'épithélium glandulaire endocervical. Cette transition se fait de manière abrupte, elle se situe à l'orifice externe. Durant la période d'activité génitale, sous l'influence de facteurs hormonaux, il y a une tendance physiologique à l'éversion de l'épithélium glandulaire. Cette zone éversée va subir une métaplasie malpighienne, c'est-à-dire un remplacement de l'épithélium glandulaire par un épithélium malpighien d'architecture normale (Baldauf, 2006).

On lui donne aussi le nom de zone de transformation, puisque les grandes cellules cylindriques se transforment constamment en cellules plates et écailleuses, en particulier à la puberté et en période de procréation. C'est dans cette zone de transformation que les changements précancéreux se produisent et que la plupart des cancers du col utérin prennent naissance (Figure 2 et 3) (Gompel et Koss, 1996).

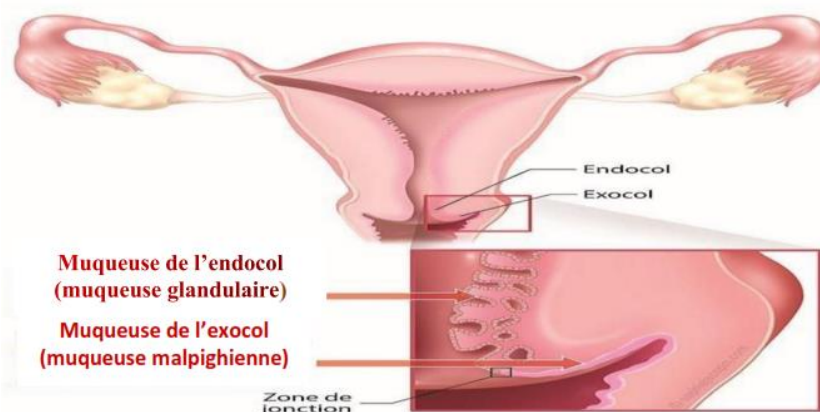


Figure 2: Anatomie du col de l'utérus montrant l'épithélium endocervical et exocervical de la zone de transition (Jacopin, 2022).

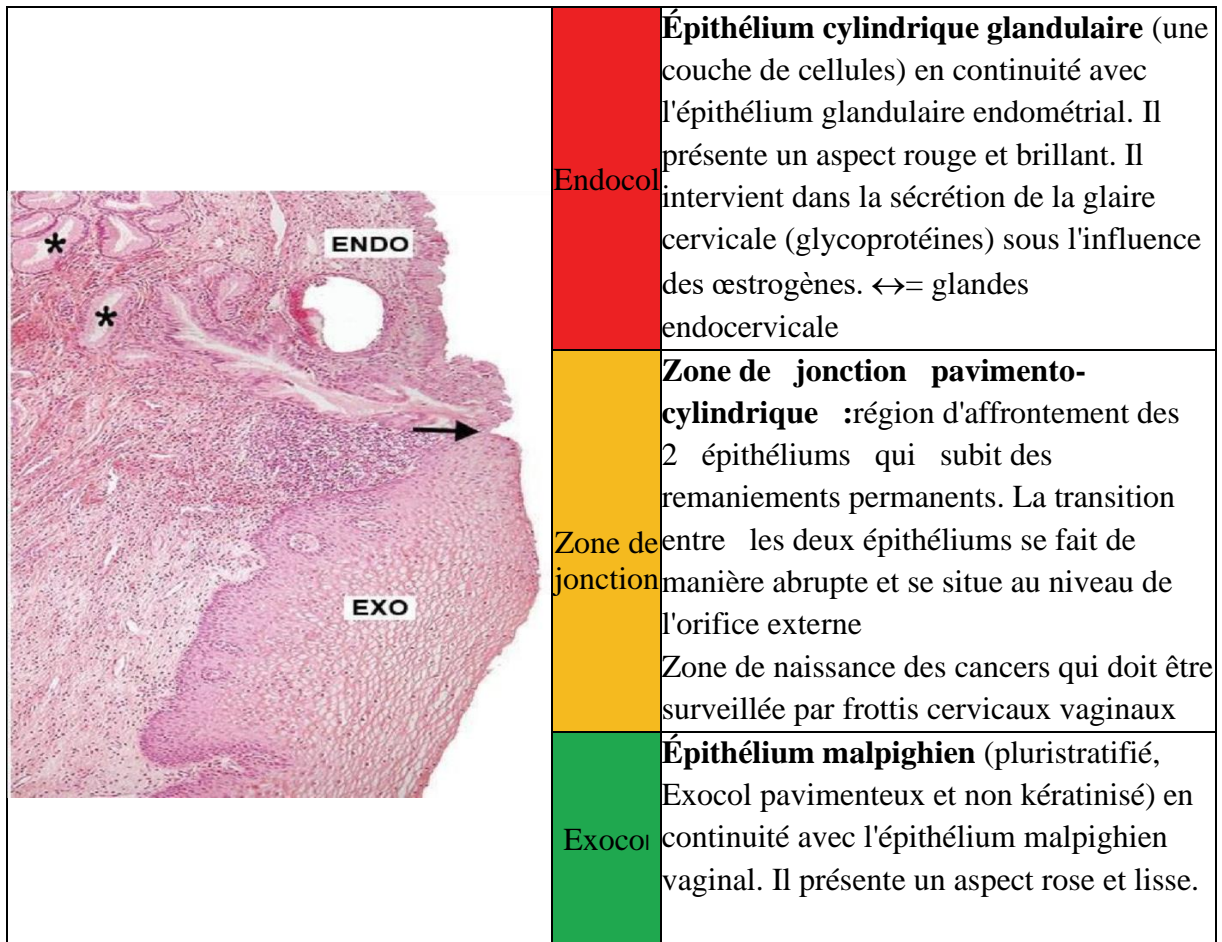


Figure 3 : Les caractéristiques histologiques principales de chacune des zones du col de l'utérus (Beaudin et al., 2015).

I.1.6.2. Histologie du col de l'utérus

a. Épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé

Cet épithélium se retrouve au niveau des petites lèvres vulvaires, du vagin et de la partie externe du col (Figure 4).

il est schématiquement divisé en trois couches ou strates:

Couches profondes sont constituées d'une ou deux assises de cellules basales qui reposent sur lame basale. Ces cellules sont petites (environ 15 µ de diamètre), arrondies, à noyau volumineux, fortement coloré, doté d'une chromatine fine. Le cytoplasme est peu abondant, cyanophile, le rapport nucléoplasmique est élevé. Ces cellules permettent le renouvellement de l'épithélium en 4 jours environ (Gompel et Koss, 1996).

Couche intermédiaire : couche plus épaisse de l'épithélium normal, composée de 5 à 10 assises de cellules plus volumineuses (30 à 40 µ de diamètre) à noyau arrondi (8 à 10 µ), chromatine finement granuleuse ; le cytoplasme est cyanophile et contient du

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

Couche superficielle : comporte 3 à 4 assises de grandes cellules polyédriques (50 μ et plus), le noyau est dense et pycnotique. Il est souvent entouré d'un halo clair, provoqué par sa rétraction. Le cytoplasme est clair éosinophile, riche en glycogène ; les bords sont parfois plicaturés. Ces cellules desquament souvent sous forme d'éléments isolés. On observe des effets spécifiques des différentes hormones sur l'épithélium malpighien (**Bouhadeh et al., 2016**).

Chorion : sous la membrane basale, comporte de nombreux vaisseaux dans un tissu conjonctif. Il s'agit d'un tissu nourricier et de soutien.

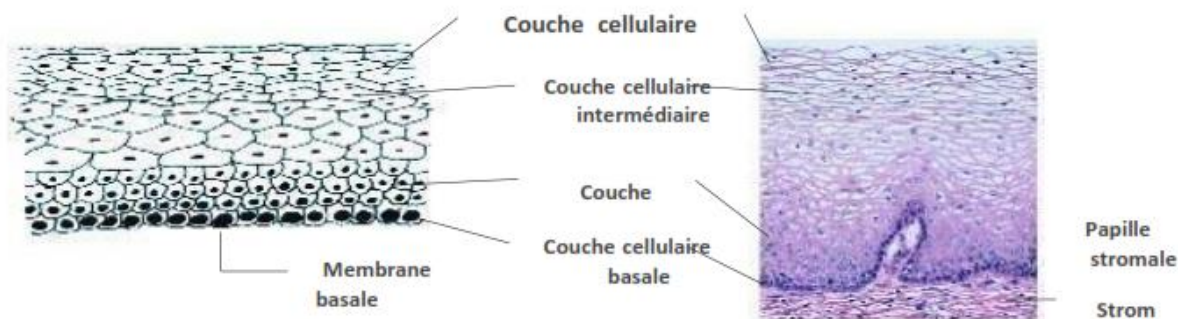


Figure 4 : Vue microscopique de l'épithélium pavimenteux stratifié (objectif $\times 20$) (**Sellors et Sankaranarayanan, 2004**)

b. Jonction exo-endocervical (zone de transformation)

C'est la zone de rencontre de l'épithélium malpighien et de l'épithélium cylindrique. A l'état normal, cette dernière se situe à l'orifice externe du col, mais cette localisation varie avec l'âge (Figure 5) (**Bouhadeh et al., 2016**)

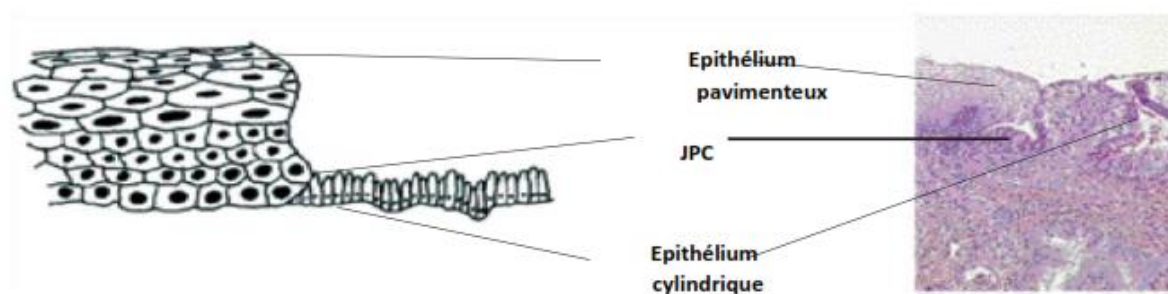


Figure 5: Vue microscopique d'une jonction pavimento-cylindrique (JPC ($\times 10$)) (**Sellors et Sankaranarayanan, 2004**).

c. Epithélium cylindrique endocervical

L'épithélium cylindrique endocervical appelé également épithélium glandulaire, est constitué d'une assise de cellules de formes cylindrique de 20 à 30 μ de diamètre, à noyau allongé, situé à la partie basale (**Gompel et al.,1996**). Ces cellules montrent

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

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

Les cellules sont cyanophiles et présentent parfois une bordure ciliée. Ces cellules élaborent une sécrétion muqueuse qui constitue la glaire cervical (figure 6) (**Bouhadeb et al., 2016**).

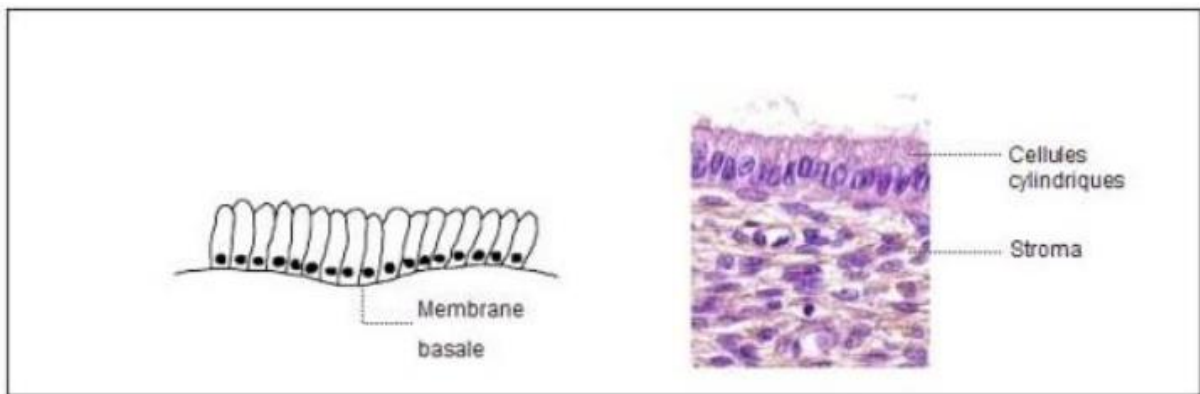


Figure 6 : Vue microscopique de l'épithélium cylindrique endocervical (objectif $\times 40$)

(Sellors et Sankaranarayanan, 2004)

Modification de l'histologie du col de l'utérus au cours de la vie génitale

La structure histologique de l'appareil génital féminin n'est pas fixe. Elle subit d'importantes variations en fonction de l'activité neuro-endocrinienne. Or, cette activité change avec l'âge (avant la puberté, après la ménopause) et selon les circonstances physiologique (cycle ou grossesse) (**Mahnane, 2005**).

I.1.6.3. Fonction du col de l'utérus

Le col de l'utérus est l'extrémité de la partie rétrécie de l'utérus. Il s'ouvre dans le vagin par une petite ouverture qui permet l'écoulement du sang menstruel. Le col de l'utérus agit comme une barrière : il contribue à empêcher les infections d'atteindre l'utérus. Pendant la grossesse, le col de l'utérus demeure étroitement fermé, ce qui contribue à maintenir le fœtus à l'intérieur de l'utérus. Lorsque le bébé est prêt à naître, le col de l'utérus s'ouvre d'une dizaine de centimètres pour permettre son passage (**Marie, 2005**).

I.1.6.4 Différentes maladies du col de l'utérus

I.1.6.4.1. Dystrophie du col utérin

Cette pathologie correspond à un déséquilibre des constituants cellulaires du col utérin apparaissant au cours de la vie d'une femme, soit à la suite de variations physiologiques ou alors à la suite d'une infection. Parmi les dystrophies trois sont à retenir:

Ectropion (Ectropie): Principalement observé chez la femme en période d'activité génitale, il correspond à une extériorisation de l'épithélium glandulaire recouvrant l'exocol. Cependant, il n'est pas considéré comme une entité pathologique et ne requiert aucun traitement en l'absence d'infection, l'ectropion a la plus souvent tendance à disparaître spontanément avec le temps.

Cervicales: Ils correspondent à des inflammations non spécifiques, de l'exocol ou de l'endocol utérin. Différents germes ont été incriminés tel que : Trichomonas vaginales, mycoplasmes génitaux et d'autres. Ces inflammations conduisent à une leucorrhée abondante et verdâtre de l'exocol et l'écoulement purulent de l'endocol pouvant aller jusqu'à la stérilité.

Polypes: Ce sont des néoformations soit muqueuses ou fibreuses, les polypes muqueux sont de natures bénignes, de taille variable et qui se développent au dépend de l'épithélium glandulaire en restant toujours reliés par un pédicule. Ils sont caractérisés par une couleur rouge brillante et d'une consistance souple (**LANSAC et al., 2007**)

Les polypes fibreux sont des fibromes endocervicaux, apparaissant au niveau du fond utérin ou sur le bord latéral, ils sont caractérisés par une couleur rouge foncé et pouvant parfois être névrotique (**Blanc, 2005**).

I.1.6.4.2. Dysplasies

Une dysplasie cervicale est un changement précancéreux des cellules du col de l'utérus, il y a trois types de dysplasies cervicales : faible, modérée, et sévère. Les faibles dysplasies sont les plus courantes, probablement sans réelle maladie. Les dysplasies faibles représentent généralement la réponse tissulaire au virus HPV. Plus de 70% des femmes ayant une telle dysplasie retourneront spontanément à l'état normal sans aucun traitement. Elles peuvent cependant évoluer vers les dysplasies modérées (CINII) et sévères (CINIII) que l'on traite étant donné la forte probabilité d'évolution vers le cancer cervical (**Dronsbar, 2012**)

I. 1.6.4.3 Cancer du col

Le cancer du col de l'utérus correspond au développement d'une tumeur maligne au sein de la zone de transformation, les caractéristiques liées à cette pathologie seront développées dans le chapitre suivant.

Chapitr II

Cancer du col de l'uterus

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 la partie basse de l'utérus qui fait jonction avec le vagin. Ces cellules deviennent anormales en cas d'infection prolongée par le virus PVH qui se transmet par voie sexuelle. La présence chronique des PVHs au niveau du col pendant au moins 10 à 15 ans provoque la transformation des cellules du col en cellules cancéreuses. Avant de devenir cancéreuses, les cellules passent par un état précancéreux appelé « **dysplasie du col de l'utérus** ». (VIDAL, 2021).

II.1. Historique du cancer du col utérin

Le cancer du col utérin se développe très lentement, sur une quinzaine d'années. Les lésions précancéreuses de cette pathologie débutent généralement à la jonction entre les muqueuses malpighiennes et glandulaires du col de l'utérus. Il est donc important de localiser cette zone en perpétuel remaniement, car elle correspond à un site privilégié d'infection par les HPV. L'HPV infecte les cellules basales de l'épithélium malpighien, le plus souvent à travers un microtraumatisme (Duport, 2008).

Les cellules cervicales ainsi infectées prennent un aspect particulier : le noyau s'entoure d'un halo clair aux contours irréguliers, correspondant à une zone de nécrose du cytoplasme. On leur donne alors le nom de koïlocytes (Figure 7). Cet effet cytopathique est spécifique de l'infection à HPV (Baba et Câtoui, 2007).

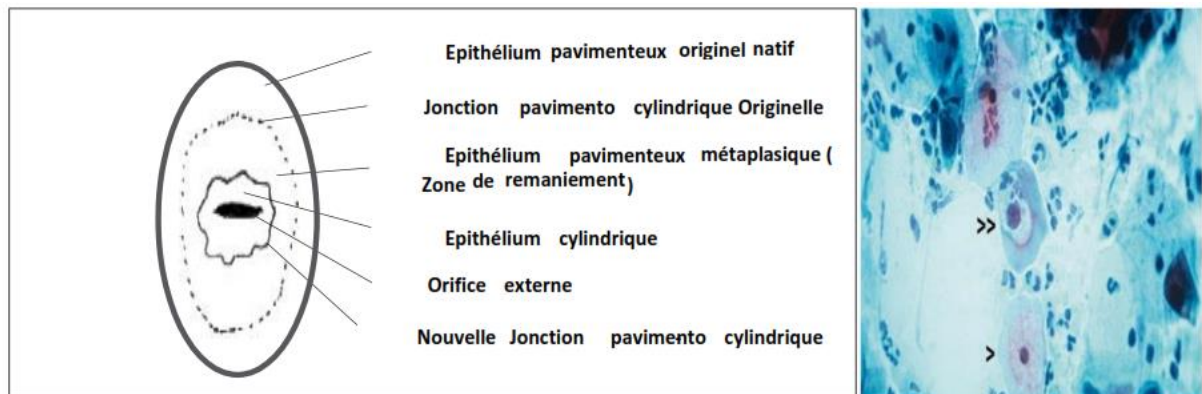


Figure 7 : Représentation schématique de la zone de remaniement à gauche (Sellors et Sankaranarayanan, 2004) : frottis cervical avec aspect évocateur d'une infection à PVH avec présence de koïlocytes à droite (Albertini et al., 2013).

Au niveau histologique, la progression se traduit par la perte de la différenciation cellulaire, donnant l'aspect d'une néoplasie cervical intraépithélial (CIN). Cette dernière évolue de CIN 1 vers CIN 3, puis vers le cancer infiltrant. Une proportion de 10 à 15% des CIN1 non traitées passeront au stade CIN 2-3, tandis que les autres régresseront spontanément dans les

deux années suivant le diagnostic initial. Le risque d'évolution d'un CIN1 vers un CIN 3 ou une lésion plus grave a été évalué à 1% par an, tandis que le risque de progression d'un CIN 2 vers les stades plus sévères serait de 16% en 2 ans à 25% en 5 ans (Figure8)(Moscicki *et al.*, 2012)

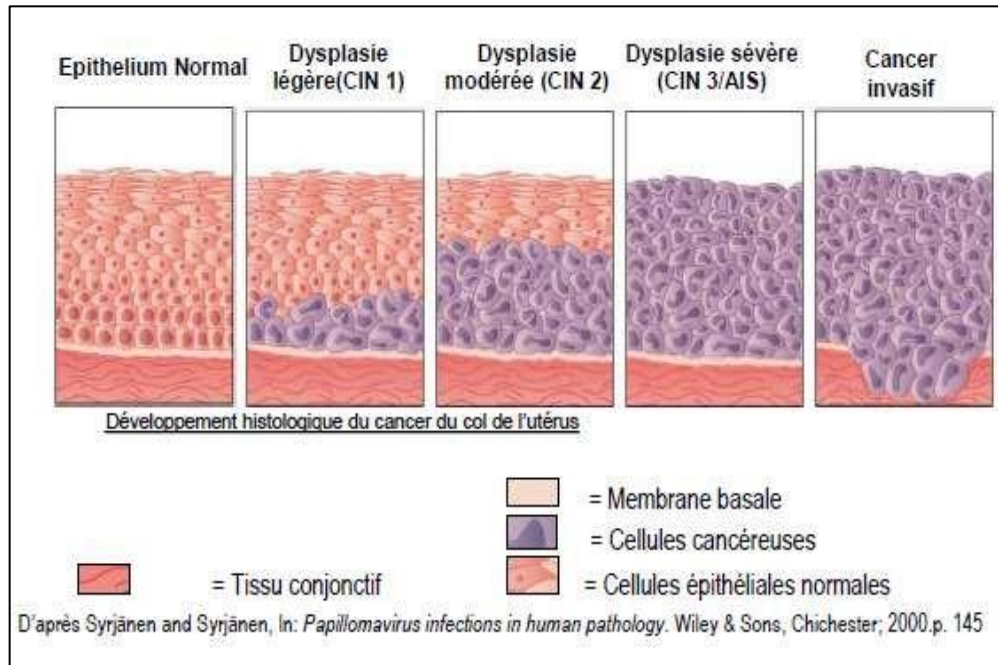


Figure8 : développement histologique du cancer du col (Pisaneschi,2009)

II.2. Définition du cancer du col de l'utérus

Ce cancer viro-induit débute dans la zone de transition lorsque des cellules de la muqueuse cervicale dégénèrent en cellules malignes. Il se développe, sans signe d'alerte et en général il touche les femmes jeunes entre 30 et 50 ans (**Duport, 2008**).

Selon l'OMS : « Le cancer du col de l'utérus se développe chez la femme, au niveau du col utérin qui correspond à l'entrée de l'utérus à partir du vagin. Presque tous les cas de cancer du col de l'utérus (99 % de cas) sont liés à une infection par un papillomavirus humain (PVH) à haut risque, un virus extrêmement courant qui se transmet par contact sexuel » (**OMS, 2022**).

Les Cancres du col qui touche l'épithélium sont des carcinomes :

Carcinomes épidermoïdes : se développent à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol, il rassemble 80 à 90% des cancers du col de l'utérus(**Duport, 2008**)

Adénocarcinomes: se développent au niveau de l'épithélium glandulaire (cylindrique) de l'endocol. Ils représentent 10 à 20 % des cancers de col de l'utérus (**Hentati, 2019**).

Mélanome (forme rare): un sarcome, carcinome adénoquameux, lymphome ou tumeur secondaire dans des cas rare (**Hentati, 2019**)

II.3. Description et classification des lésions précancéreuses et cancéreuses

II.3.1. Lésions précancéreuses

Le cancer du col de l'utérus est un cancer d'évolution lente qui est précédé par des lésions précancéreuses appelées néoplasies intra épithéliales cervicales (CIN) ou dysplasies selon les différentes classifications.

Une dysplasie est un disfonctionnement acquis de la multiplication cellulaire, réalisant d'une part des anomalies cytonucléaires et d'autre part une modification de l'organisation tissulaire. Par rapport à un épithélium normal, une CIN présente des anomalies nucléaires telles qu'un noyau plus volumineux, un rapport nucléo-cytoplasmique plus important, une intensité accrue de la coloration nucléaire (hyperchromatisme) et une variation de la taille du noyau (anisocaryose) (Sellors et Sankaranarayanan, 2004). Il existe souvent une forte corrélation entre le degré d'anomalie nucléaire et la proportion d'épithélium montrant des signes de maturation. Ainsi, le grade de la dysplasie ou CIN est déterminé selon l'épaisseur de l'épithélium atteint d'anomalies:

CIN 1: le tiers de l'épithélium est atteint.

CIN 2: la moitié, ou au maximum, les deux tiers de l'épithélium sont concernés.

CIN 3: la totalité de l'épithélium est désorganisé.

II.3.1.1. Classification des lésions précancéreuses

Les lésions précancéreuses peuvent être identifiées à l'aide d'un frottis (méthode cytologique) ou à l'aide d'une biopsie (méthode histologique). Le frottis cervical est utilisé pour le dépistage alors que la biopsie est utilisée pour confirmer l'existence d'une lésion précancéreuse si le frottis de dépistage montre des anomalies. Il existe plusieurs systèmes de classification et de dénomination des lésions précancéreuses du col de l'utérus. Ils s'appuient tous sur la cytologie et l'histologie, mais certains sont plus utilisés que d'autres parce qu'ils tiennent compte des connaissances acquises ces dernières décennies sur l'histoire naturelle de la maladie (Gompel, 2005).

II.3.1.1.1. Classification histologique : Les Néoplasies Intra-épithéliales Cervicales (CIN)

En 1953, Reagan propose une classification des dysplasies en trois stades de gravité dysplasie légère, modérée et sévère (Reagan et al., 1953)

Suite à ces observations, la classification de Richart (1968) introduit le terme de néoplasie cervicale intraépithéliale (CIN: Cervical Intraepithelial Neoplasia) et insiste sur le fait que ces différentes lésions représentent différentes étapes d'un même processus pathologique. Cette classification distingue trois grades de CIN (Richart, 1968). Ainsi, la CIN 1 correspond à une

dysplasie légère, la CIN 2 à une dysplasie modérée, et la CIN 3 correspond à la fois à une dysplasie sévère et à un CIS.

II.3.1.1.2. Classification cytologique : les lésions malpighiennes intra-épithéliales (SIL)

Dans l'année 1990, l'institut national du cancer des États-Unis a élaboré un autre système de classification, le système Bethesda (TBS : The Bethesda System). Ce système, destiné uniquement au compte rendu de la cytologie, a été conçu afin de standardiser les pratiques et l'interprétation des frottis cervicaux et ainsi d'améliorer les performances de la méthode cytologique.

D'après le système de Bethesda 2001, les anomalies des cellules malpighiennes sont séparées en atypie des cellules et lésions intra-épithéliales (SIL: Squamous Intraepithelial Lesion) de bas et de haut grade (LSIL: Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion), (HSIL: High Grade Squamous Intraepithelial Lesion).

Les atypies des cellules malpighiennes (ASC: Atypical Squamous Cells) sont divisées en deux classes:

(ASC-US : Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance).

(ASC-H: Atypical Squamous Cells cannot exclude HSIL).

Les anomalies des cellules glandulaires sont classées en atypie des cellules glandulaires (AGC: Atypical Glandular Cells), adénocarcinome in situ (AIS) et adénocarcinome.

Il existe une correspondance entre les classifications histologiques et cytologiques. On peut comparer la classification de Richart (classification de l'OMS) et la classification de Reagan (CIN) avec la classification cytologique du système de Bethesda (Tableau 1).

Tableau 1: Les différents termes employés pour désigner des lésions précancéreuses du col utérin et leur concordance

Dysplasies Carcinome in situ (CIS) <u>REAGAN, 1953</u>	Néoplasies cervicales intra- épithéliales (CIN) RICHART, 1968	Lésions malpighiennes intra épithéliales BETHESDA, 2001
Dysplasie légère	CIN 1	LSIL
Dysplasie moyenne	CIN 2	HSIL
Dysplasie sévère	CIN 3	HSIL
Carcinome in situ	CIN 3	HSIL

II.3.2. Lésions cancéreuses

Le cancer du col utérin correspond à un carcinome épidermoïde dans 90% des cas et beaucoup plus rarement, dans 10% des cas, à un adénocarcinome.

Les carcinomes épidermoïdes se développent à partir de l'épithélium malpighien et sont dénommés différemment selon leur stade de développement : carcinome in situ, micro-invasif et invasive (**Rappillard, 2010**).

Le carcinome in situ correspond à un stade initial de développement restant limité au tissu qui lui a donné naissance, sans invasion de la membrane basale. Le carcinome in situ est inclus dans les lésions précancéreuses de type CIN 3.

II.3.2.1. Classification des lésions cancéreuses

La classification FIGO a été réalisée par la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique et est basée sur l'étendue du cancer dans l'organisme qui est le facteur le plus utilisée pour caractériser le cancer du col de l'utérus. La classification se fait en tenant compte du stade du cancer d'après la taille des cellules néoplasiques et leur extension (Tableau 2) (**Rappillard, 2010**).

Tableau 2: Classification FIGO simplifiée des lésions cancéreuses du col de l'utérus basée sur l'étendue du cancer dans l'organisme (Beaudin et al., 2015).

Stade FIGO		Description	Illustration schématique en vue frontale et sagittale
Stade 0		Carcinome in situ	
Stade I Tumeur limitée au col utérin	IA	micro-invasive.	
	IB	invasive vraie.	
Stade II Tumeur dépassant les limites du col utérin mais sans atteindre les parois pelviennes. Elle affecte le vagin, mais pas au-delà de ses deux tiers supérieurs.	IIA	Pas d'atteinte paramétriale évidente. L'invasion touche les deux tiers supérieurs du vagin.	
	IIB	Atteinte paramétriale évidente, mais la paroi pelvienne n'est pas touchée.	
Stade III (Atteinte de la paroi pelvienne) Les stades précédents associés à	IIIA	Extension de la tumeur aux tiers inférieurs du vagin. Pas d'atteinte de la paroi pelvienne.	
	IIIB	Extension de la tumeur à la paroi pelvienne.	
Stade IV Extension de la tumeur au-delà du petit bassin. Les stades précédents associés à	IVA	Extension de la tumeur aux organes voisins (rectum, vessie et au-delà du petit bassin).	
	IVB	Extension de la tumeur aux organes éloignés.	
précédents associés à			

II.4. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus

II.4.1. Dans le monde

Les infections ano-génitales à PVH représentent les infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes, elles peuvent être envisagées comme un marqueur d'activité sexuelle (**Hantz, 2021**).

Selon l'OMS, Le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus courant chez la femme dans le monde, avec environ 660 000 nouveaux cas et 350 000 décès liés à cette maladie en 2022.

Les taux d'incidence du cancer du col de l'utérus et la mortalité qui lui est imputable sont plus élevés dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Cette situation témoigne de graves inégalités qui s'expliquent par un accès insuffisant aux services nationaux de vaccination contre le papillomavirus humain (HPV), de dépistage et de traitement du cancer du col de l'utérus, ainsi que par des déterminants sociaux et économiques (**OMS, 2022**). Environ 90 % des nouveaux cas de cancers survenant dans les pays en voie de développement. Le risque d'être atteint d'un cancer du col utérin au cours de la vie est estimé à 4 % dans les pays en voie de développement et inférieur à 1 % dans les pays industrialisés. L'incidence est très variable d'un pays à l'autre en fonction des facteurs de risque et surtout de l'existence de programmes efficaces de dépistage (**Ferlay J, 2013**).

II.4.2 En Afrique.

Selon l'OMS, le fardeau du cancer du col de l'utérus pèse lourdement sur l'Afrique d'une manière inéquitable. On retrouve 19 à 20 pays les plus touchés au monde par le cancer du col de l'utérus dans le continent africain. « Avec des taux de cancer du col de l'utérus jusqu'à six fois plus élevés en Afrique qu'en Amérique du Nord. En Afrique de l'Ouest, l'incidence standardisée du cancer du col est de 29,6 nouveaux cas pour 100 000 femmes avec une mortalité de 23 pour 100 000 femmes (**Bray et al., 2018**).

En Afrique, le cancer du col de l'utérus occupe le deuxième rang en termes d'incidence et de mortalité avec 117 316 nouveaux cas et 76 745 décès en 2020 (**Sung et al., 2021**). Au Cameroun, le registre de cancer n'est pas opérationnel depuis 2012. Selon les données de GLOBOCAN, le cancer du col occuperait le 2^e rang des cancers en termes d'incidence et de mortalité tous sexes confondus, avec 2770 nouveaux cas et 1 787 décès.

En Afrique au sud du Sahara les patientes viennent toujours dans la grande majorité des cas à des stades très avancés du cancer du col de l'utérus (**Bray et al., 2018**).

II.4.3. En Algérie

En Algérie, 12.5 % des cancers féminins sont des cancers du col de l'utérus qui occupent la deuxième place des cancers qui touche les femmes après le cancer du sein . Le cancer du col de l'utérus est considéré comme une cause majeure de décès. L'incidence est estimée actuellement entre 8.7 pour 100 000 femmes. Faute d'un dépistage de masse, de nombreuses femmes en Algérie feront encore un cancer du col (INSP ,2010) .

II.5. Causes et facteurs de risqué du cancer du col de l'utérus

Le virus HPV a été décrit comme étant le facteur étiopathogénique nécessaire mais non suffisant pour l'apparition du cancer du col qui fait intervenir de nombreux autres cofacteurs (Nyitray et al., 2013).

II.5.1. Infection HPV

Le virus du papilloma humain (HPV) est considéré comme la principale cause mais non suffisante à elle seule du cancer du col utérin (Walboomers 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 meme par contact peau-à peau.Le HPV est très fréquent dans la echantillon générale (ESMO,2012)

Le risque de développer un cancer est différent selon le type d'HPV infectant le col, Le virus doit nécessairement appartenir au groupe des HPV à haut risque, mais au sein de ce groupe certains types sont plus oncogènes que d'autres. Ainsi, huit génotypes sont impliqués dans presque 90 % des cancers du col de l'utérus : par ordre de fréquence, 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35. De plus, deux de ces génotypes sont retrouvés dans 70% des cancers ; il s'agit des types d'HPV 16 et 18. On retrouve HPV 16 dans 50 à 60 % des cas de cancer du col et HPV18 dans 10 à 12% des cas (Rappillard, 2010).

Plusieurs autres facteurs favorisent l'infection à HPV, parmi lesquels on retrouve l'âge, l'âge du premier rapport sexuel (marriage), le nombre de grossesses, l'utilisation de contraceptifs oraux, le tabac, l'immunodépression, les infections sexuellement transmissibles et une mauvaise alimentation, ont été associés, dans différentes mesures, au développement du cancer du col utérin (Munoz et al ., 2003).

II.5.2. Age

L'âge des patientes modifie de façon évidente la durée du portage. Les patientes âgées de plus de 50 ans éprouvent plus de difficultés à éliminer les infections à HPV. Ainsi, la proportion de patientes négatives après une période de 3 ans passe ainsi de 85 % à l'âge de 21 ans à 74 % à 51 ans. Cette persistance plus fréquente chez les patientes "âgées" paraît être la conséquence

de l'immunosénescence due à l'âge, la diminution des capacités immunitaires favorisant la persistance de l'infection, alors que l'acquisition de nouvelles infections par HPV est plus fréquente chez les femmes "jeunes", celles-ci parviennent donc plus rapidement et plus souvent à les éliminer (**Rappillard, 2010**).

II.5.3. Comportement sexuel

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

II.5.4. Multiparité :

Le nombre de grossesses élevé a été trouvé associé à un risque augmenté de cancer du col dans la plupart des études. Dans une analyse réalisée par le CIRC, le risque est quatre fois plus élevé chez les femmes ayant mené sept grossesses à terme que chez les nullipares et le risque augmente linéairement avec le nombre de grossesses (**Munoz et al., 2003**). De même, le jeune âge lors d'une première grossesse est un facteur de risque (**Hinkula et al., 2004**).

II.5.5. Tabac

Le tabagisme passif majore de 2 fois le risque de développement de cancer du col, probablement en raison des dommages génétiques occasionnés au sein des cellules de l'épithélium cervical. Le risque diminue mais reste néanmoins présent chez les anciennes fumeuses (**Zeng et al., 2012**). La consommation alcoolique majore le risque d'infection à HPV, et donc indirectement le risque de cancer du col (**Hjartåker et al., 2010**).

II.5.6. Contraception hormonal

L'usage de l'hormonothérapie contraceptive serait lié au développement du cancer du col utérin chez les femmes HPV positives. Pour ces femmes, le risque semble être multiplié par 2,42 dès lors qu'elles utilisent une telle contraception pendant au moins 10 ans. Le risque augmente avec la durée d'utilisation et diminue après l'arrêt du contraceptif (**Luhna et al., 2013**).

II.5.7. Immunodépression

Les femmes immunodéprimées sont plus susceptibles à l'infection à HPV, que ce soit en raison d'un traitement immunosuppresseurs (en cas de transplantation ou de lupus) ou en raison de l'infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine). Dans ces cas, l'évolution du cancer invasif du col utérin est plus rapide (**Denny et al., 2012**).

II.5.8. 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 ya 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**).

II.5.9. Prédisposition génétique

La prédisposition génétique pourrait être un cofacteur important, comme dans la plupart des cancers, mais elle n'intervient probablement que dans une faible proportion de cancers du col de l'utérus.

Les gènes HLA ont été étudiés et il a été démontré que certains gènes HLA auraient un effet protecteur alors que d'autres seraient des facteurs de risque de malignité.

Des études portant sur les familles suggèrent également que le fait d'avoir une mère ou une sœur atteinte d'un cancer du col de l'utérus augmente le risque (**Denis et al., 2008**)

II.6. Symptômes du cancer du col de l'utérus

Le cancer de l'utérus a tendance à évoluer silencieusement, notamment aux premiers stades de son évolution. Lorsqu'il atteint un stade plus avancé, il peut provoquer des symptômes peu spécifiques, tels que :

Métrorragie ou saignement inhabituel entre les règles, après la ménopause ou après un rapport sexuel (**OMS, 2022**).

Pertes vaginales plus importantes ou malodorantes (**OMS, 2022**).

Douleurs dans la zone pelvienne, gêne pour uriner, douleurs lombaires

Gêne au niveau du vagin (**OMS, 2022**).

Perte de poids, fatigue, perte d'appétit (**OMS, 2022**).

Gonflement des jambes. (**OMS, 2022**).

II.7. Diagnostic du cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus peut être guéri s'il est diagnostiqué et traité à un stade précoce de la maladie (**Bouhadeh et al., 2016**).

Après un examen clinique et gynécologique, le médecin gynécologue demande des examens complémentaires.

La confirmation du diagnostic d'un cancer du col de l'utérus repose sur l'analyse de fragments de tissu (biopsies) prélevés au niveau du col de l'utérus lors d'une colposcopie (Lavoue et al., 2010)

II.7.1. Colposcopique

La colposcopie est un examen qui consiste à observer le vagin et le col de l'utérus à l'aide d'un spéculum et d'une loupe binoculaire

La colposcopie a pour but de repérer des anomalies au niveau de la muqueuse du col utérin et d'en préciser la topographie au moyen d'un colposcope (Laffaargue et al., 2002).

II.7.2. Biopsie

La biopsie consiste à exciser de petites régions du col sous contrôle colposcopie, pour établir un diagnostic histologique, à l'aide d'une pince à biopsie, un ou plusieurs petits fragments de tissus (1 à 3 mm de large) sont prélevés à partir des régions anormales du col.

L'examen histologique des lésions assure le diagnostic qui permettra d'évaluer le grade des lésions (caractère précancéreux ou cancéreux, degré de gravité et étendue) de façon à adapter le traitement à chaque cas (Fink, 2010).

II.8. Traitement du cancer du col de l'utérus

II.8.1. Chirurgie

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

Une conisation, c'est-à-dire une excision d'une partie du col correspondant à un cône ou un cylindre dont la base est exocervicale et le sommet endocervical, passant à distance de la jonction paviméno-cylindrique (Wieland et al., 1997).

Une amputation du col utérin

Une hystérectomie. La chirurgie est effectuée soit par voie vaginale, soit par coelioscopie ou par laparotomie. Le traitement chirurgical peut être exclusif.

II.8.2. Radiothérapie

Deux types de radiothérapies peuvent être utilisées et associées : La curiethérapie utéro vaginale ou radiothérapie interne : une source radioactive est introduite dans la cavité utérine et vaginale au contact de la tumeur (Lanta, 2019).

La cobaltothérapie ou radiothérapie externe : la source radioactive est externe, à distance de la tumeur. La radiothérapie est parfois exclusive. Elle peut être utilisée avant la chirurgie (radiothérapie néo-adjuvante) ou après (radiothérapie adjuvante). la radiothérapie néo-adjuvante

est réalisée avant la chirurgie. Elle peut être utilisée seule ou en association à une chimiothérapie (radio-chimiothérapie concomitantes). Son but est de détruire la tumeur ou de réduire sa taille afin qu'elle soit plus facilement opérable.

La radiothérapie adjuvante est réalisée 4 à 6 semaines après la chirurgie. Elle peut aussi être associée à une chimiothérapie. Le but est d'éradiquer toutes les cellules cancéreuses qui pourraient être restées dans la sphère génitale après la chirurgie (**Giraud et Tédaniel, 2019**).

II.8.3. Chimiothérapie

La chimiothérapie repose sur l'administration de médicaments anticancéreux. Elle est aussi appelée traitement médical. Lorsqu'une chimiothérapie est utilisée pour traiter un cancer du col de l'utérus, elle est très souvent associée à une radiothérapie dans le cadre d'une radiochimiothérapie concomitante. Cette association constitue notamment le traitement de référence des tumeurs dont la taille est supérieure à 4 centimètres ou qui se sont propagées au-delà du col de l'utérus dans le pelvis (**Morice et al., 2007**).

II.9. Stratégie de lutte contre le cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus constitue un problème de santé publique nécessitant une stratégie rigoureuse pour son élimination. Selon l'OMS (**2022**), ce cancer peut être évité grâce à des mesures de prévention efficaces

II.9.1. Prévention du cancer du col utérin

Le cancer du col de l'utérus est considéré comme un cancer « évitable » par la prévention. En santé publique il existe trois niveaux de prévention : la prévention primaire, secondaire et tertiaire (**Rappillard, 2010**).

II.9.1.1. Prévention primaire

La prévention primaire se définit comme toute mesure permettant d'empêcher l'infection (action en amont). Concernant le cancer du col de l'utérus, la prévention primaire vise à empêcher l'infection à HPV et les principales stratégies de prévention primaire sont l'information, l'éducation, l'utilisation de méthodes barrière et la vaccination prophylactique.

Il semble important de promouvoir des actions de communication et d'information auprès de la population, en particulier auprès des adolescents et des jeunes adultes. Les principales sources d'information sont la télévision, les revues (particulièrement pour les femmes), Internet et les professionnels de santé. Une enquête réalisée auprès de jeunes filles d'une classe de troisième (âge moyen de 14 ans) montre que les jeunes filles ont quelques notions sur le cancer

du col, le rôle du HPV et le vaccin notamment grâce aux campagnes de prévention promues par les laboratoires commercialisant le vaccin, à la télévision (**Mandin, 2009**).

L'éducation concerne essentiellement la promotion des comportements sexuels sécuritaires (report du début de l'activité sexuelle, réduction du nombre de partenaires sexuels) avec notamment la protection des rapports avec le préservatif même si celui-ci n'est pas totalement efficace dans la transmission de cette infection. La stratégie de prévention primaire concerne aussi la formation des professionnels de santé qui ont souvent eux-mêmes des lacunes au niveau de leurs connaissances sur l'infection HPV, particulièrement ceux qui ne sont pas gynécologues.

II.9.1.2. Prévention secondaire

La prévention secondaire consiste en toute mesure visant à détecter l'infection le plus tôt possible. Elle repose sur le dépistage précoce des lésions et sur une prise en charge adéquate des patientes présentant des lésions précancéreuses du col afin d'éviter l'évolution vers un stade cancéreux. Il est bien connu maintenant que le développement du cancer du col est précédé par le développement de lésions précancéreuses et qu'il faut du temps pour que ces lésions deviennent cancéreuses. C'est pourquoi le dépistage du cancer du col semble intéressant dans la mesure où le cancer peut être dépisté à temps et que les lésions précancéreuses peuvent être soignées. Actuellement, les recommandations de dépistage en Algérie sont d'effectuer un frottis tous les 3 ans après deux frottis normaux à un an d'intervalle (**Heard et al., 2014**).

Pour un dépistage optimal de ces lésions, l'amélioration de la performance des tests de détection et l'élargissement des services vers les échantillons non rejointes par les services actuels sont nécessaires.

II.9.1.3. Prévention tertiaire

La prévention tertiaire renvoie à toute mesure visant à traiter l'infection pour l'enrayer afin d'éviter la transmission et les complications. Elle repose sur le développement des antiviraux et le développement de vaccins thérapeutiques pour éviter la transmission de l'infection et le traitement (exérèse) des lésions précancéreuses afin d'éviter les complications comprenant le développement du cancer (**Rappillard, 2010**).

Chapitre III
Physiopathologie du cancer
du col de l'utérus

III. Papillomavirus humains

III.1. Description

Les papillomavirus humains ou HPV (Human Papilloma Virus) sont des virus nus (sans enveloppe) de petite taille (45 à 55 nm de diamètre) appartenant à la famille des papovaviridae. (Villies *et al.*, 2004).

Les papillomavirus humain (du latin papilla, diminutif de papula signifiant bouton, et du suffixe grec ome, désignant le caractère tumoral). Les papillomavirus sont des virus dits ubiquitaires, car ils sont trouvés partout dans le monde et le risque d'infection est universel (Alain, 2010).

Les papillomavirus humains sont responsables de tumeurs bénignes et malignes chez l'homme et chez l'animal, et ont été à l'origine du premier modèle de tumeur liée à un virus à ADN découvert en 1920 par SHOPE chez le lapin (Sagna, 2012).

Virus très résistant dans l'environnement, ce microorganisme ubiquiste se transmet le plus souvent par contact direct ou plus rarement par contact indirect, car il n'existe pas de système cellulaire permettant leur propagation *in vitro*. (Mougin *et al.*, 1997).

Le développement des techniques de biologie moléculaire dans les années 1970 a permis d'établir leur remarquable pluralité, leur spécificité tissulaire et leur pathogénicité dépendante du type. Les mécanismes de carcinogenèse liés à certains virus, et en particulier au PVH16 impliqué dans le développement du cancer du col utérin chez l'homme, sont révélés grâce à l'étude de l'organisation du génome, de la régulation de l'expression des gènes et de la caractérisation des protéines (Figure 9) (Mougin *et al.* 1997).

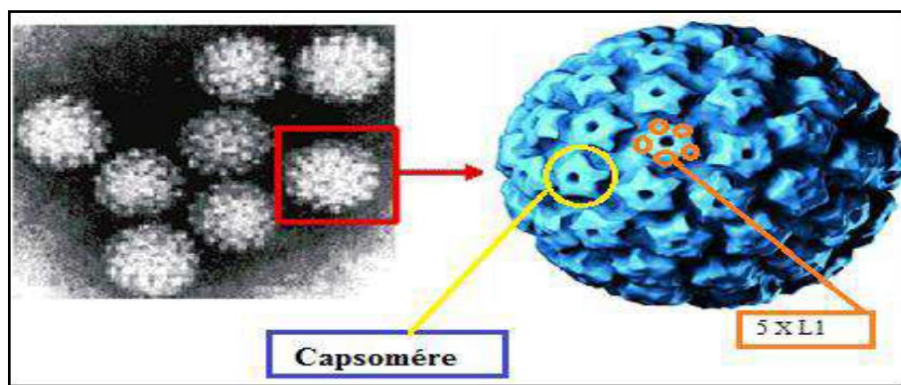


Figure 9: Représentation d'une particule virale de HPV : modèle Atomique de la capsid et modèle schématique (Bousarghin, 2009).

III.2. Caractéristiques spécifiques

Sont des virus très anciens et extrêmement stables mais leur caractérisation fut relativement longue, car il n'existe pas de système cellulaire permettant leur propagation *in vitro* (Lopes, 2005).

Les HPV composés exclusivement de protéines virales (Aubin, 2003), présentées par 72 capsomères disposés selon une symétrie icosaédrique (Mougin *et al.*, 1997).

Le matériel génétique des PVHs est constitué d'une molécule d'ADN, double brin, circulaire de 8000 pb environ, (Hantz, 2021).

Ils se répliquent dans le noyau cellulaire. Ils sont particulièrement résistants dans le milieu extérieur (froid, solvants organiques, détergents) (Bernard *et al.*, 2010).

L'organisation génomique distingue trois régions génomiques:

a) Une région précoce dite E (Earlyprotéin): codant pour des protéines des régulations non structurales appelées: E1, E2, E4, E5, E6, E7 et d'environ 4 Kb - E1 et E2 jouent un rôle important dans la réplication virale -E5 mais surtout E6 et E7 sont les protéines responsables de l'immortalisation et de la transformation des cellules infectées -E4 impliqué dans la maturation des virions.

b) Une région tardive dite L (Late protein): codant pour les protéines L1 et L2 qui interviennent dans l'organisation structurale du virus en formant la capside, faisant 3Kb.

c) Une région non codante LCR (LONG CONTROL REGION): Cette dernière renferme deux promoteurs majeurs. Le promoteur précoce (p97) initie la transcription en amont du gène E6, alors que le promoteur tardif (p670) se trouve dans la région E7 et s'active durant la phase tardive du cycle viral productif. Les trois régions du génome viral sont séparées par deux sites de polyadénylation : un site précoce AE et un site tardif AL (Figure 10) (Mitsuishi *et al.*, 2013).

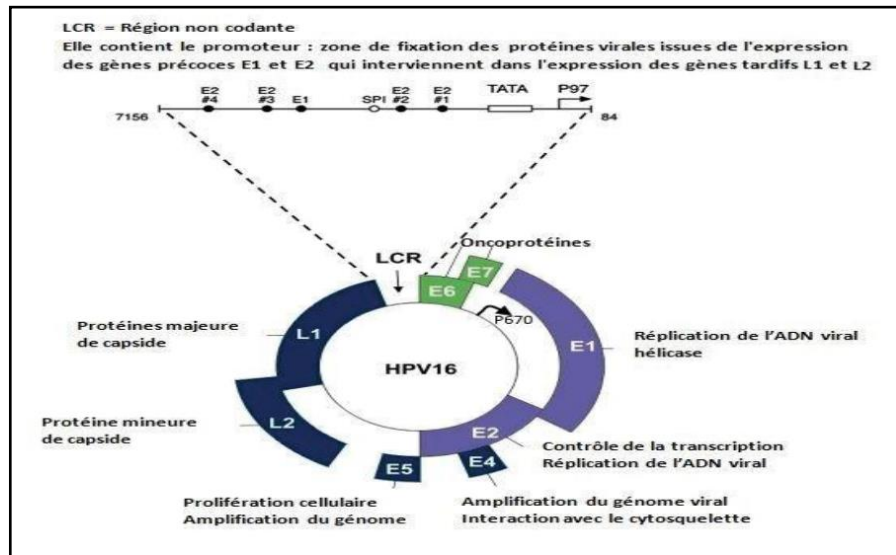


Figure10 : Représentation schématique du génome circulaire du PVH 16 illustrant la localisation des gènes précoces (E : early) et tardifs (L : Late) et celle de la région LCR (Long Control Region) (Beaudin *et al.*, 2015)

III.3. Classification des HPV

La classification des PVH est basée sur le génotype et l'analyse phylogénétique, leur tropisme (cutané ou muqueux), et/ou leur potentiel oncogénique (haut ou bas risque) (Segondy, 2008).

III. 3.1. Selon la séquence génomique En 1962, Melnick a rassemblé les papillomavirus dans la famille des Papillomaviridae. Cette famille regroupe les papillomavirus et les polyomavirus.

Récemment le comité international a séparé les papovaviridae en deux familles distinctes : les Papillomaviridae et les Polyomaviridae en se basant sur la taille des virions et la taille de leur ADN.

Actuellement, sur un peu plus de 200 génotypes de papillomavirus identifiés 118 ont été totalement séquencés, parmi lesquels 96 papillomavirus humains (HPV1 à HPV 96) et 22 papillomavirus animaux (Alain *et al.*, 2010).

III.3.2. Selon leur tropisme Il y'a des types de PVH à tropisme muqueux et à tropisme cutané. Certains autres types de PVH n'ont pas de tropisme précis pour la peau ou les muqueuses, ils sont dits « Mixte ». le genre alpha-papillomavirus présente les PVH à tropisme muqueux tandis que les PVH à tropisme cutané sont présents par le genre bêta-papillomavirus et le genre gamma-papillomavirus ainsi que le genre mu et nu-papillomavirus (Tableau 3) (Segondy, 2008).

Tableau 3 : La classification des PVH selon leur tropisme (Beaudin et al.,2015)

Tropisme du virus PVH	Génotype viral
cutané	1,2,4,5,8,9,12,14,12,17,19,20,21,22,23,25,27,36,38,41,47,48,49,50,57,60, 63,65,75,76,80,88,92,93,95,96
muqueux	6,11,13,16,18,26,30,31,32,33,34,35,39,42,44,45,51,52,53,54,56,58,59,61, 62,66,67,68,69,70,71,72,73,74,81,82,83
mixte	3, 7, 10, 28, 29, 40, 78, 91,94

III. 3.3. Selon leur potentiel oncogénique: Les données épidémiologiques et cliniques cumulées depuis les années 1930 ont permis l'établissement d'un classement des HPV muqueux selon le risque à développer un cancer en deux grands groupe (Munoz, 2006).

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

HPV à bas risque muqueux : Il s'agit des types 6,11,13,40,42,43,44,54,61,70,81 et 89 qui sont responsables des lésions bénignes, telles que les condylomes acuminés (Tableau 4) (Munoz et al., 2006).

Tableau 4: La classification des PVH ano-génitaux selon leur potentiel oncogénique (Rappillard, 2010)

Classification des PVH ano - génitaux selon leur potentiel oncogène	Types de virus
Haut risque	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque probable	25, 53, 66, 68, 73, 82
Bas risque	6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

Le papillomavirus humain de type 16 (HPV16) est le plus fréquemment associé aux tumeurs du col de l'utérus (54,6 %), viennent ensuite les types 18 (15,8 %), 45 (3,7 %), 33 (4,4 %) et 31 (3,5 %) (Figure 11) (Castellsague et Munoz, 2003).

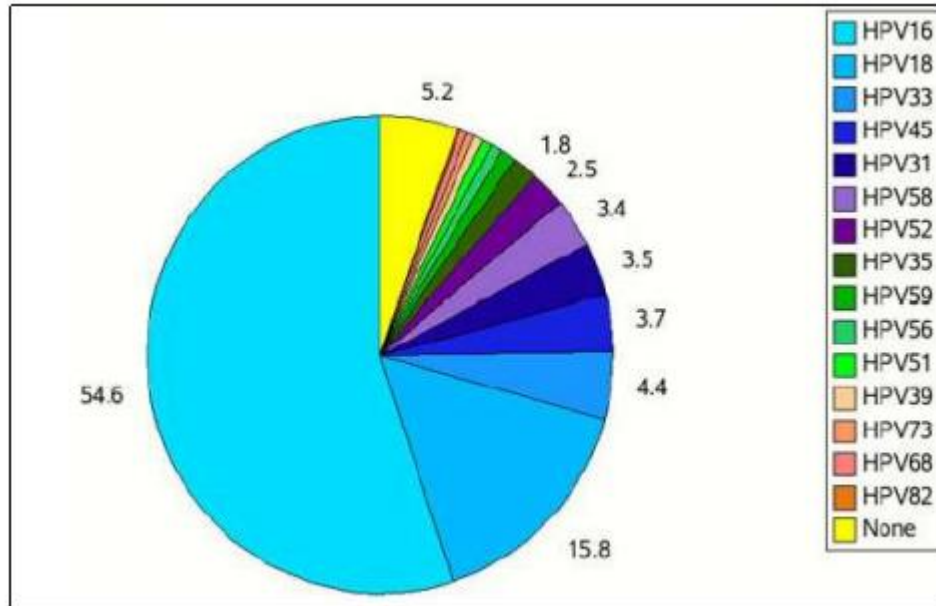


Figure 11: Répartition mondiale des cancers du col de l'utérus en fonction des types d'HPV

III.4. Mode de transmission

L'infection par le PVH est très fréquente. C'est la maladie sexuellement transmissible la plus répandue. La transmission est le plus souvent cutanée et se fait soit par contact direct ou de façon indirecte. Il existe plusieurs modes de transmission : transmission sexuelle, transmission non sexuelle (**Gavillon et al., 2010**).

III.4.1. Transmission sexuelle

Le PVH est habituellement transmis par contact direct peau à peau lors des rapports sexuels avec pénétration vaginale ou anale, les rapports orogénitaux ou digitogénitaux, les rapports bucco-génitaux, les rapports ano-génitaux, les rapports par fellation, et les contacts intimes peau à peau (**Gavillon et al., 2010**).

On considère que 70 à 80% des femmes sont exposées au moins une fois à ces virus au cours de leur vie sexuelle (**Monsonogo, 2007**). Différents travaux ont établi une concordance entre les types d'HPV chez les partenaires sexuels (**Bleeker et al., 2005**) et au sein des couples établis (**Haddad et al., 2008**). Le taux de transmission du virus au cours d'un rapport sexuel est d'environ 40% (**Kyoetal., 1994**), ce qui montre une importante contagiosité.

III.4.2. Transmission non sexuelle

La transmission non sexuelle se fait de façon indirecte par des objets contaminés comme les sous-vêtements, les gants de toilette, les eaux de piscines, les vêtements et même les sextoys (**Hantz, 2021**).

Chez l'enfant, la contamination en divers sites peut provenir d'une auto-inoculation ou d'un contact avec une autre personne ou des surfaces ou objets contaminés. Une autre source possible d'infection chez l'enfant est lors d'un abus sexuel.

Il apparaît que la transmission de la mère à l'enfant lors du passage dans la filière génitale infectée reste une voie de transmission accessoire (**Park et al., 2012**). Le taux de transmission des HPV sera plus important lors d'un accouchement par voie basse que lors d'une césarienne (**Rombaldi et al., 2008**)

III.5. Facteur de persistance

Les PVH ont une capacité de persistance dans l'environnement, ils sont très résistants aux conditions environnementales (température, azote liquide, agents chlorés). Le risque de contracter une infection à PVH augmente avec le comportement sexuel, le nombre de partenaires sexuels, l'âge du premier rapport sexuel, l'utilisation des contraceptifs hormonaux, l'usage du tabac, la présence d'autres IST et l'âge (**Hantz, 2021**). Un autre véritable facteur de risque est l'insuffisance de suivi gynécologique. Par ailleurs, Le PVH a été décrit comme un facteur étiopathogénique nécessaire mais non suffisant pour l'apparition du cancer du col de l'utérus (**Nyitray et al., 2013**).

***Chapitr IV Dépistage du
cancer du col de l'utérus***

IV. Dépistage du cancer du col de l'utérus

L'infection à papillomavirus a un impact considérable. On estime que dans le monde, une femme sur deux a été en contact avec les PVH, 10% sont de façon chronique porteuse de ce virus et parmi elles une femme sur cinq risque en absence de dépistage ou en cas de dépistage défaillant ; de développer un cancer du col de l'utérus (**Monsonogo, 2007**).

Le fait que le cancer du col utérin soit la conséquence ultime de l'infection chronique à PVH donne l'opportunité de prévenir le cancer du col par la vaccination (**Monsonogo, 2007**).

IV.1. Définition du dépistage

Selon Larousse : « Recherche active dans une echantillon, de signes de maladie latente, généralement à l'aide de méthode simple et non coûteuse » (**Manuila et al., 2004**)

Selon l'OMS : « Le dépistage du cancer du col de l'utérus consiste à détecter l'infection par le PVH pour déceler les lésions précancéreuses et le cancer, puis les traiter selon ce qui convient. Le dépistage est effectué chez des femmes qui ne présentent aucun symptôme et qui peuvent se sentir en parfaite santé » (**OMS, 2022**).

IV.2. Objectifs et intérêts du dépistage

Le dépistage est parmi les stratégies qui visent à la prévention et à obvier l'évolution des lésions précancéreuses vers les lésions cancéreuses (**Collège de la Haute Autorité de Santé, 2019**).

Le développement des lésions intra-épithéliales vers l'invasion dure plusieurs années. Par conséquent, l'accessibilité de dépister ces anomalies précancéreuses et leurs traitements ne peut démarrer que tardivement (**Rakotomahenina et al., 2016**). Néanmoins, le dépistage a pour but de détecter une maladie avant l'apparition des symptômes (**Rappillard, 2010**)

Non seulement le dépistage met en évidence les cancers infra-clinique mais aussi le nombre de lésions précancéreuses dont le traitement constitue une prévention secondaire du cancer invasif. Le dépistage s'intéresse principalement aux femmes de la tranche d'âge de 25 à 65 ans car il est plus efficace pour diminuer le taux de mortalité et d'incidence (**Hentati, 2019**).

IV.3. femmes éligibles aux dépistages du cancer de l'utérus

L'application du programme de dépistage du cancer de l'utérus concerne les femmes de 25 à 65 ans répondant aux critères d'éligibilité qui sont relatifs à la situation sanitaire de la femme, dont le frottis cervico-utérin :

Les femmes sexuellement actives ou celles qui ont été sexuellement actives

Les femmes ménopausées ou non

Les femmes asymptomatiques.

Les femmes enceintes de moins de 14 semaines ou ayant accouché depuis plus de 8 semaines
(Haguenoer, 2014)

IV.4. Tests de dépistage

Le dépistage du cancer du col de l'utérus repose sur deux types de tests

L'examen cytologique qui consiste en l'analyse morphologique des cellules du col de l'utérus pour détecter précocement la présence de cellules anormales et de cellules précancéreuses qui pourraient évoluer en lésions cancéreuses

Le test HPV-haut risque recherchant une empreinte virale de Papilloma virus humains à haut **(Anaes, 2004)**.

IV.4.1. Test cytologique : Le frottis cervico-utérin (FCU)

Le frottis cervico-utérin est une technique de dépistage des anomalies cellulaires au niveau du col de l'utérus, le prélèvement à partir de la zone de jonction entre l'exocol et l'endocol (zone de remaniement) **(Douvrier et Dalac, 2004)**.

Il se fait à l'aide d'une spatule d'Ayre pour le prélèvement d'exocol et avec une cytobrosse pour l'endocol **(Hentati, 2019)**. Cette analyse cytologique est effectuée en dehors des rapports sexuels, des cycles menstruels, de la pré-ovulation en absence d'infection locale, ou après des traitements oestrogéniques chez la femme ménopausée **(Giraud et Tédaniel, 2019)**.

Le dépistage est fondé sur la pratique de deux examens cytologiques FCU à un an d'intervalle. Après ces deux FCU, un nouveau test trois ans plus tard est effectué si le résultat des 2 premiers tests est normal **(Hentati, 2019)**

Deux méthodes de dépistage des lésions par frottis sont disponibles : la technique de Papanicolaou dite conventionnelle et la technique en milieu liquide, également appelée « en couche mince » **(Rappillard, 2010)**

IV.4.1.1. Frottis conventionnel ou Papanicolaou

Le frottis conventionnel (ou selon Papanicolaou) Il est recommandé d'utiliser une spatule d'Ayre associée à une brosse ou à un porte-coton, ou un Cervex Brush ou une spatule d'Ayre modifiée qui permettent de prélever à la fois au niveau de l'orifice cervical externe et au niveau de l'endocol. Le matériel prélevé est étalé de façon uniforme sur une lame en verre. La fixation doit être réalisée immédiatement. Une laque à cheveux peut être utilisée.

IV.4.1.2. Frottis en milieu liquide ou cytologie en milieu liquide

Le prélèvement, comme pour le frottis conventionnel, est fait avec un outil adapté. Le matériel prélevé est mis en suspension dans le flacon qui contient le liquide de conservation. L'étalement n'est donc pas fait par le clinicien. Il est plus couteux mais permet de faire plusieurs lames et de rechercher l'ADN de PVH (**Douvrier et Dalac, 2004**).

IV.4.1.3. Interprétation et Résultats du frottis

L'interprétation des frottis se fait au laboratoire par des techniciens qualifiés, sous la supervision d'un pathologiste à qui incombe la responsabilité finale du compte-rendu des résultats. Une bonne interprétation est essentielle pour la qualité du dépistage (**Rappillard, 2010**).

Les résultats du frottis sont classés selon le système Bethesda de 2001, Le système de Bethesda 2001 est seul recommandé pour formuler le compte rendu cytologique. Il s'applique quelle que soit la technique du frottis (Voir annex 1).

IV.4.2. Test papillomavirus humain (HPV)

IV. 4.2.1. Principe

Le test HPV est une méthode de détection moléculaire qui permet la détection des acides nucléiques des génotypes d'HPV à haut risque. Sa réalisation n'a pas pour objectif d'identifier les infections à HPV en elles-mêmes mais celles associées au risque de développer une lésion cervicaleprécancéreuseoucancéreuse. Ce test peut être réalisé à partir d'un prélèvement cervico-utérin fait par un clinicien ou d'un auto-prélèvement vaginal (**INCa 2017**).

IV.4.2.2. Objectifs et intérêts du test HPV

L'objectif de ce test est de repérer les femmes chez lesquelles l'infection à HPV est persistante et qui sont, ainsi, susceptibles de développer des lésions et, d'affirmer qu'en cas de négativité, le risque d'avoir une infection à HPV est très faible.

Chez les femmes de moins de 30 ans, l'infection par HPV est très fréquente et la détecter n'a pas de signification pratique. Un test HPV HR positif pourrait en effet induire un geste thérapeutique chirurgical inapproprié, potentiellement préjudiciable à une future grossesse. Les femmes âgées de 25 à 30 ans continueront donc d'avoir un dépistage par un examen cytologique tous les trois ans (**Haguenoer et al ., 2014**).

Chez les femmes de plus de 30–35 ans le test permet de détecter la maladie plus précocement et d'espacer davantage le rythme du dépistage (cinq ans ou plus) chez celles pour lesquelles le résultat serait négatif.

IV.4.2.3. Interpretation de test HPV

Le dépistage est positif

Le test HPV est issu d'un résultat de cytologie normale (effectuée après la cytologie anormale initiale), une nouvelle cytologie est recommandée à 12 mois

S'il est issu d'un résultat de test HPV (tout type de génotype haut risque) positif ou de double immuno-marquage positif ou de cytologie anormale (effectuée après la cytologie anormale initiale), une colposcopie est recommandée avec prélèvement biopsique si une anomalie est identifiée (**INCa 2017**).

Le dépistage est négatif

Le test HPV négatif, une cytologie est alors recommandée dans 3 ans, Cela n'exclut pas une consultation de suivi annuel par une cytologie (FCU).

Partie II
Expérimental

Chapitr V
Matériel et méthodes

V. Matériel et méthodes :

V.1. Conception et cadre de l'étude

Nous avons mené une étude, hospitalière, épidémiologique, rétrospective de 117 patientes recrutées et prises en charge au niveau du service d'oncologie-radiothérapie du centre de lutte contre le cancer Rezgui Bachir EL-Oued, la période d'étude est de 3 ans, étalée du 01 janvier 2021 au 31 décembre 2023.

V.2. Echantillon de l'étude

La échantillon cible était les patientes atteintes de cancer du col de l'utérus. La échantillon source était constituée des patientes suivies pour cancer du col de l'utérus au service d'oncologie-radiothérapie du centre de lutte contre le cancer (CLCC) d'EL Oued. Étaient inclus dans notre étude les femmes, de tout âge, porteuses d'un cancer du col de l'utérus, confirmé à l'examen anatomopathologique, tous stades confondus, suivies au service de Radiothérapie du (CLCC) d'EL Oued. C'est un grand pôle régional dans le pays depuis 2018. Nous avons enlevé les patientes dont les dossiers étaient incomplets et ne permettaient pas une exploitation des données qui s'y trouvaient. Ces dossiers étaient considérés comme inexploitable.

Nous avons obtenu l'autorisation d'accès au du centre de lutte contre le cancer du (CLCC) d'EL Oued, L'étude étant rétrospective, les données ont été obtenues à travers des dossiers des patientes. La confidentialité de toutes les informations a été assurée.

V.3. Collecte des données

Les procédures ont été effectuées en utilisant les dossiers des patients conservés dans le service des archives de radiothérapie, les registres de consultation et les fiches de traitement des malades. Les données épidémiologiques recherchées étaient l'âge de la patiente, la région d'origine, l'âge de mariage, la parité (nombre de grossesses), l'état physiologique du cycle, Quant aux données cliniques, il s'agissait de l'état général au diagnostic, du type histologique et du stade au diagnostic selon la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO).

V.4. Analyse statistique

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS et de Microsoft Office Excel 2016. Nous avons présenté les données sous forme de tableaux et de figures. Les statistiques descriptives ont été appliquées pour condenser et ordonner les variables. Les variables qualitatives ont été exprimées par leur représentation graphique au travers de diagrammes en bâton ou en secteur.

Chapitre VI
Résultats et discussion

VI. Résultats et discussion

VI.1. Résultats

VI.1.1. Caractéristiques épidémiologiques

VI.1.1.1. Age des patientes

Le tableau 5 et la figure 12 représentent la répartition des patientes selon les tranches d'âges.

Tableau 5 : Répartition des patientes selon les tranches d'âges.

Tranches d'âge	Nombre de patients	Pourcentage (%)
[30-40 ans [8	6.83
[40-50 ans [26	22.22
[50-60 ans [39	33.33
[60-70 ans [26	22.22
[70-80 ans [16	13.67
> de 80 ans	2	1.70
Totale	117	100

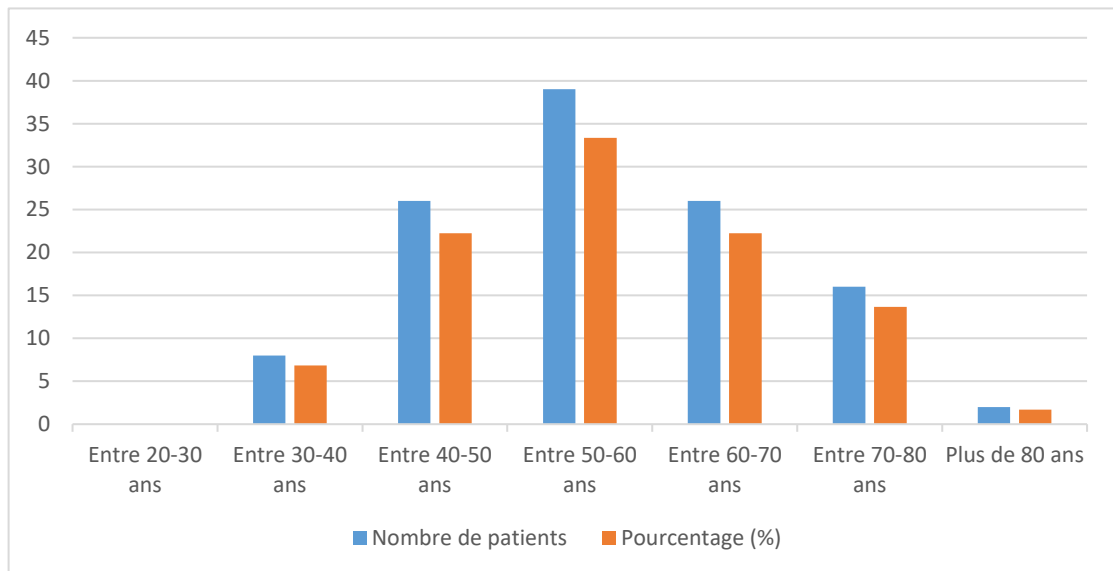


Figure 12: Répartition des patientes selon les tranches d'âges.

Les résultats montrent une augmentation proportionnelle de l'incidence du cancer du col de l'utérus à partir de 30 ans, avec une moyenne d'âge de 56 ans, les âges extrêmes étant de 30 à 82 ans. Le pic d'incidence se situe dans la tranche d'âge de 50 à 60 ans, représentant 33,33 % de notre série. Après 70 ans, on observe une diminution marquée de l'incidence.

VI.1.1.2. Wilaya origine

La figure 13 représente la distribution de notre échantillon selon la wilaya d'origine

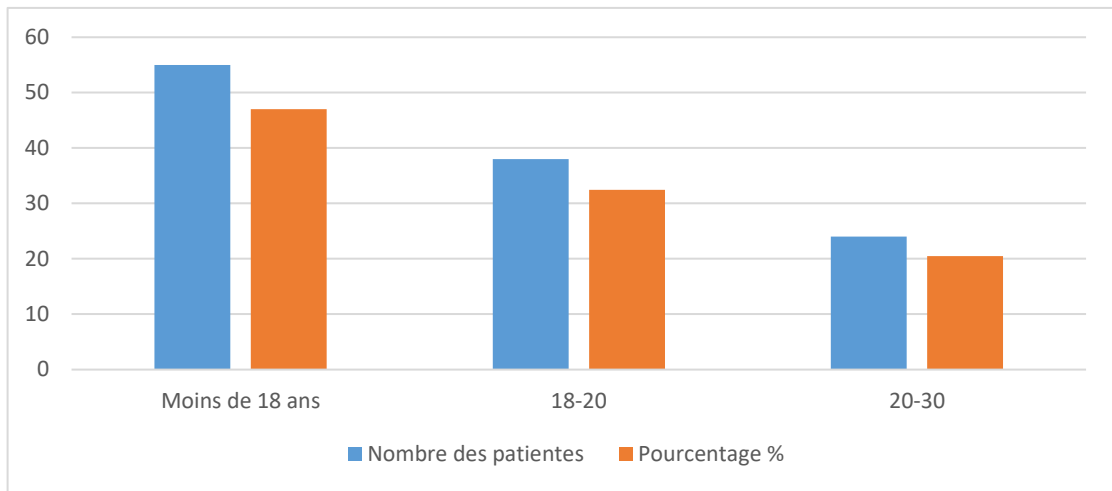


Figure 13: Distribution de notre échantillon selon la wilaya d'origine

Dans notre étude, 18,80 % des patientes résidaient dans la wilaya d'El Oued. Les autres provenaient de 27 wilayas différentes, certaines proches de la région et d'autres plus éloignées. Cela était dû à l'incapacité des hôpitaux de leur région à les prendre en charge ou à des pannes des appareils de radiothérapie. Pour les wilayas du Grand Sud, telles que Tamanrasset et In Salah, l'absence de traitements disponibles et d'infrastructures sanitaires adéquates a également conduit à leur transfert vers notre centre.

VI.1.1.3. Age de mariage :

Le tableau 6 et la figure 14 représentent la répartition des patientes

Tableau 6: Répartition des patientes selon l'âge de mariage

Age de mariage	Nombre des patientes	Pourcentage %
Moins de 18 ans	55	47
18-20	38	32.47
20-30	24	20.51

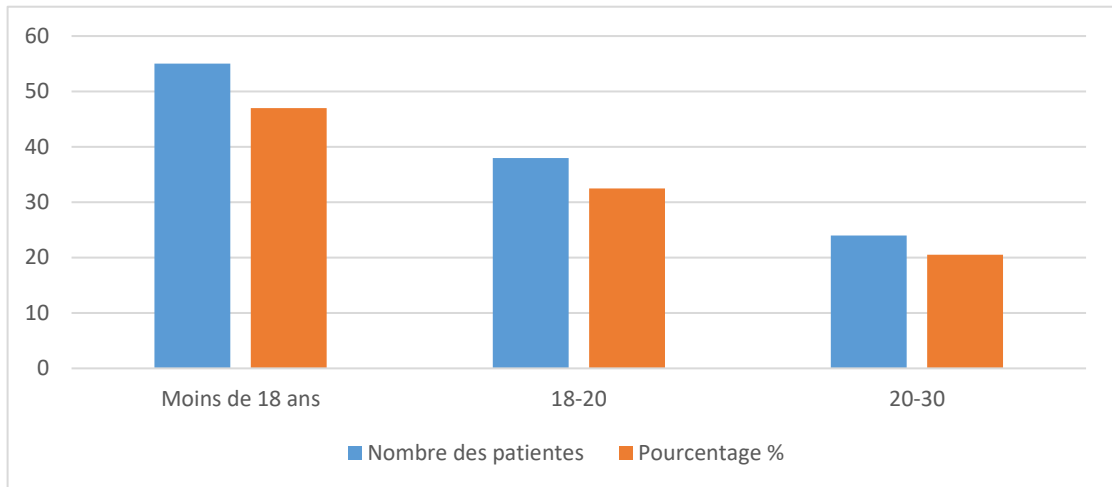


Figure14 : Répartition des patientes selon l'âge de mariage

Nos résultats mettent en évidence, dans notre étude, une nette prédominance de l'âge précoce du mariage. En effet, le mariage avant l'âge de 18 ans était noté dans 47% des cas.

VI.1.1.4. Parité (Nombre de grossesses):

Le tableau 7 et la figure 15 représentent la répartition des patientes selon la parité

Tableau 7: Répartition des patientes selon la parité

Nombre de grossesses	Nombre des patientes	Pourcentage %
0	1	0.85
1-3	10	8.54
4-6	35	29.91
Supérieure à 7	71	60.68

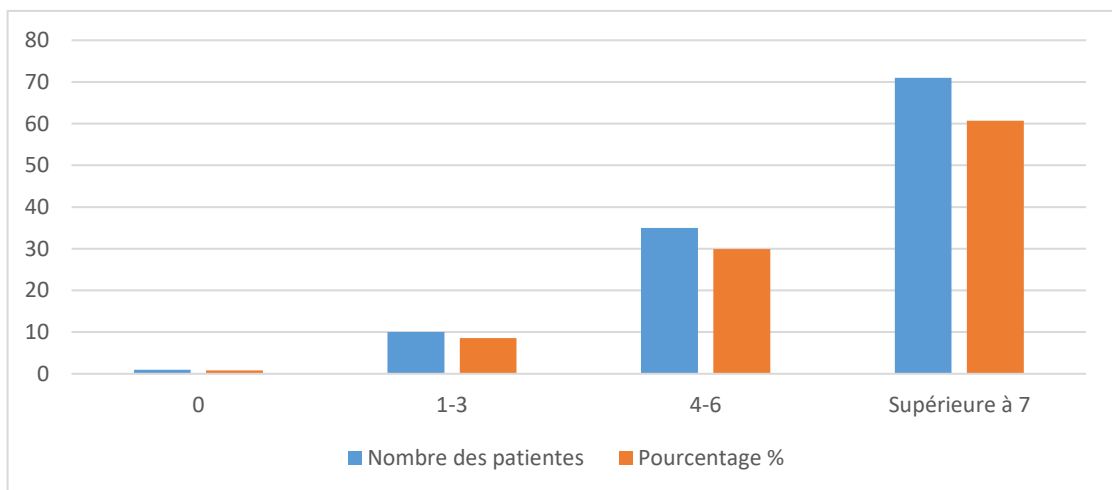


Figure15: Répartition des patientes selon la parité

Dans notre échantillon étudiée, nous avons observé une augmentation de l'incidence du cancer du col de l'utérus en corrélation avec le nombre de grossesses. Le groupe des femmes ayant eu entre 1 et 3 grossesses était le moins représenté, tandis que le sous-groupe des grandes multipares (ayant eu 7 grossesses ou plus) était le plus prédominant, représentant 60,68 % de notre échantillon.

VI.1.1.5. Statut hormonal

La figure 16 représente la Répartition des malades selon le statut hormonal

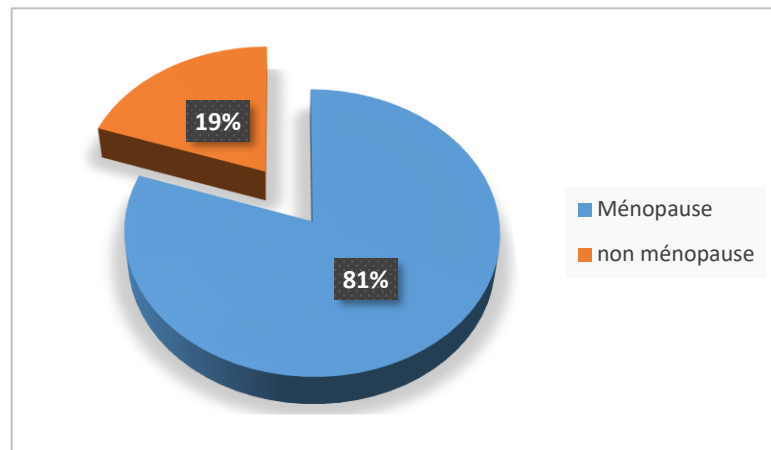


Figure16: Répartition des malades selon le statut hormonal

Les femmes ménopausées constituent la majorité de notre échantillon étudiée, représentant 81 % des cas. Les 19 % restants sont des femmes non ménopausées.

VI.1.2. Caractéristique clinique

VI.1.2.1. Motif de consultation

Le tableau 8 et la figure 17 représentent la répartition des patientes selon les symptômes cliniques.

Tableau 8: Répartition des patientes selon les symptômes cliniques

Symptômes de la malade (symptômes cliniques)	Nombre de patientes	Pourcentage %
Douleur pelvienne	55	28.79
Métrorragie	89	46.59
Leucorrhée	19	9.94
Saignement postcoital	13	6.80
Infection	10	5.23
Prurit vaginal	5	2.61

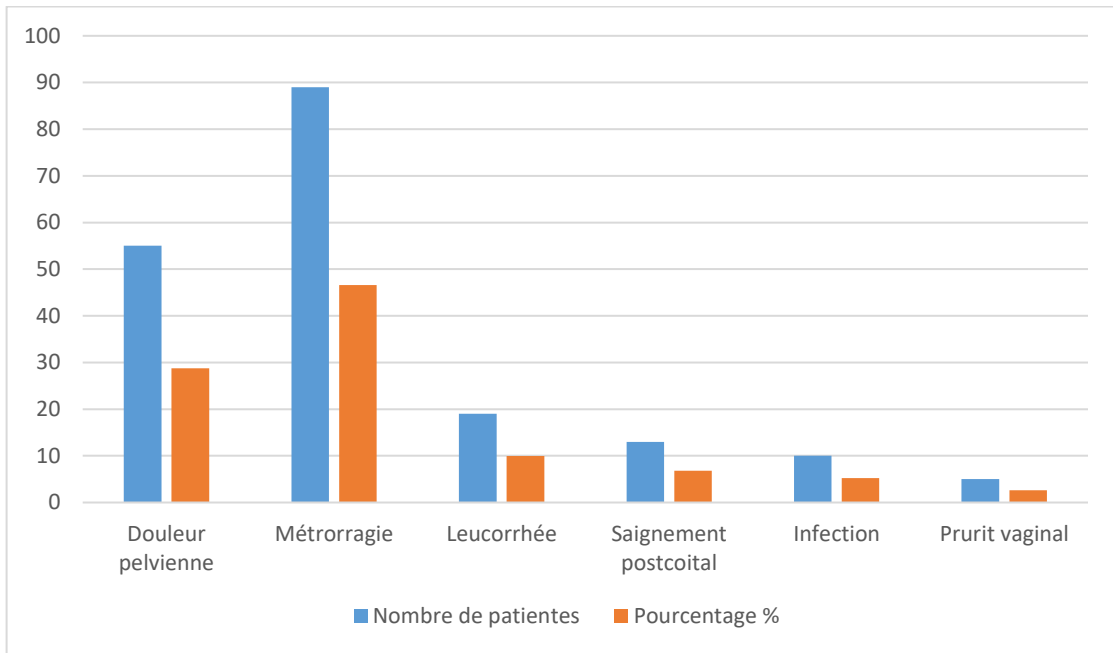


Figure17 : Répartition des patientes selon les symptômes cliniques

Nous avons constaté dans notre étude que les métrorragies étaient le signe clinique révélateur et le maître symptôme, soit un taux de 46.59%. En second lieu, on trouve les douleurs pelviennes présentes dans 28.79% des cas.

VI.1.2.2.Type histologique

Le figure18 représente la répartition de notre échantillon d'étude selon type histologique

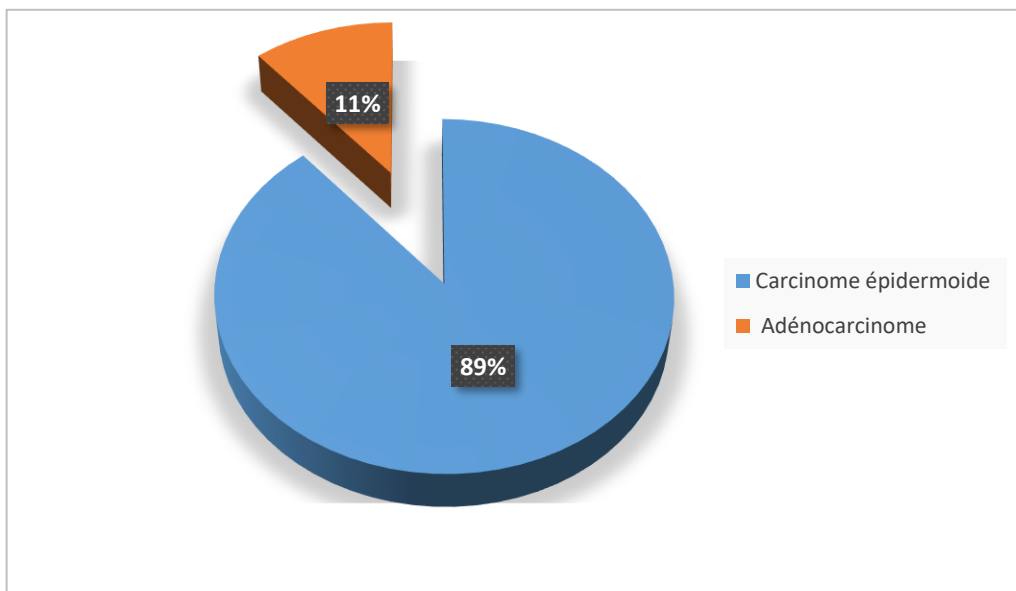


Figure 18 : Répartition de notre échantillon d'étude selon type histologique

La majorité des patientes 89% sont atteintes d'un carcinome épidermoïde du col (CE). En revanche, 11% de nos patientes se présentent avec un adénocarcinome.

VI.1.2.3. Stade du maladie

Le tableau 9 et la figure 19 représentent la répartition des patientes les stades de maladie

Tableau 9: Répartition de notre échantillon selon les stades de maladie

STADE	Nombre de patientes	Pourcentage %
IA1	0	0
IA2	0	0
IB1	4	3.41
IB2	1	0.85
IB3	4	3.41
IIA1	9	7.69
IIA2	12	10.25
IIB	46	39.31
IIIA	3	2.56
IIIB	4	3.41
IIIC1	26	22.22
IIIC2	4	3.41
IVA	4	3.41
IVB	0	0

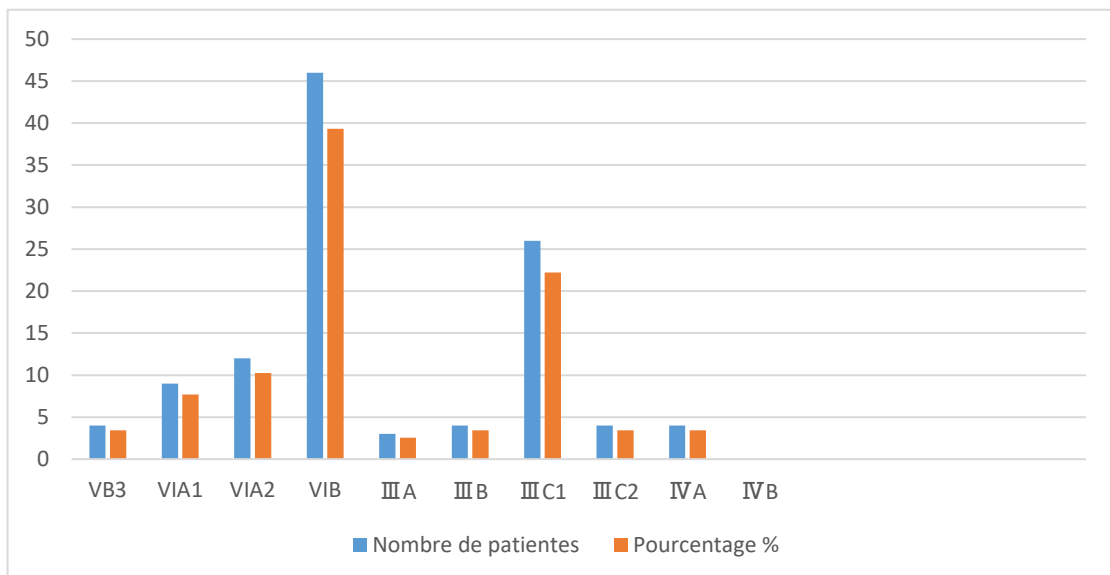


Figure 19 : Répartition de notre échantillon selon les stades de maladie

Dans notre série, parmi ces patientes, 74,32 % avaient des stades avancés au diagnostic (IIB et +). Les stades les plus fréquents au diagnostic étaient les stades IIB (39.31%) suivis des stades IIIC (22.22%).

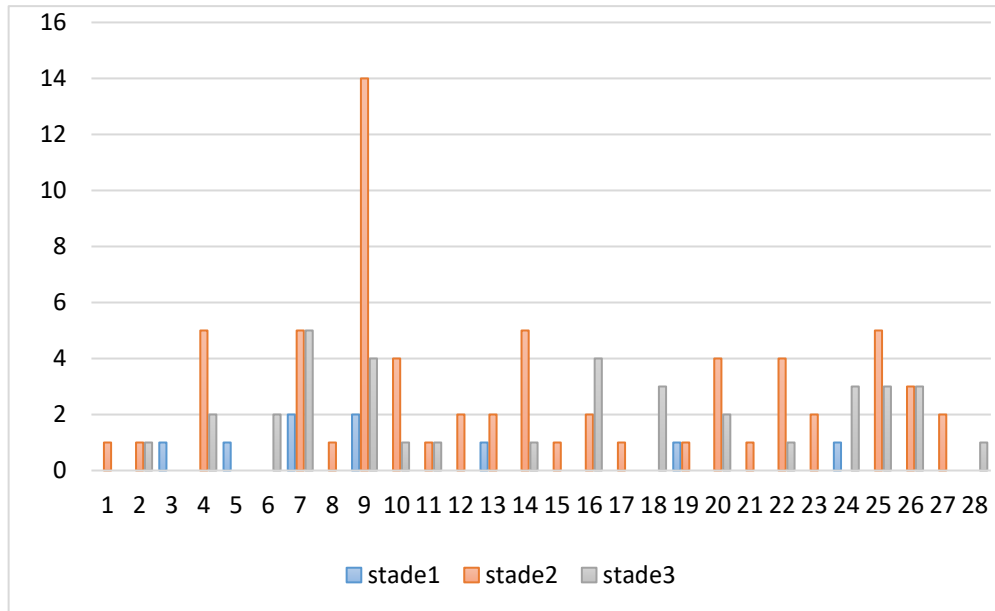


Figure 20 : Répartition des patientes de 28 wilayas selon les stades de la maladie

Au cours de notre étude, nous avons constaté que les femmes de la wilaya d'El- Oued, ainsi que la majorité des femmes des autres wilayas, sont souvent diagnostiquées à des stades avancés de la maladie.

VI.2. Discussion

Le cancer du col utérin est la deuxième place des cancers ciblant la population féminine en Algérie, il représente donc un grave problème de santé publique (**Nahet et al., 2015**).

Vu l'importance de ce problème de santé et afin de contribuer à mieux cerner certains aspects de l'étiologie du cancer du col utérin en Algérie, nous avons effectué une étude épidémiologique rétrospective qui a porté sur 117 patientes prises en charge au niveau du centre de lutte contre le cancer (CLCC) EL-Oued . Plusieurs paramètres ont été prospectés dans cette étude.

Dans notre travail, l'âge au diagnostic retrouvé dans notre échantillon a montré une médiane d'âge de 56 ans. Ce résultat se rapproche de celui de plusieurs études menées dans les pays maghrébins. En effet, l'âge moyen au diagnostic du cancer du col de l'utérus était de 54 ans dans une étude tunisienne menée en 2004 sur le profil épidémiologique de ce cancer (**Bennour et al., 2004**). Une autre étude menée en Algérie en 2022 a retrouvé des résultats similaires (**Laissaoui et al., 2022**).

Des résultats comparables ont été observés au Maroc dans une cohorte de patientes suivies pour cancer du col de l'utérus entre 2003 et 2007, où l'âge moyen au diagnostic était de 52 ans (**Berrahou et al., 2012**). L'âge moyen au moment du diagnostic du cancer du col de l'utérus peut être influencé par divers facteurs, tels que les pratiques de dépistage, l'accès aux soins, la sensibilisation, les avancées médicales, ainsi que les conditions socio-économiques et culturelles. Des programmes de dépistage bien établis et accessibles ont la capacité de détecter ce type de cancer plus précocement, ce qui peut abaisser l'âge moyen au diagnostic. En revanche, dans les régions où les programmes de dépistage sont moins développés ou moins actifs, le cancer est souvent diagnostiqué à un stade plus avancé, ce qui tend à augmenter l'âge moyen au diagnostic. Les variations observées entre les différentes études peuvent être attribuées à cette multitude de facteurs, qui varient en fonction des régions et au fil du temps.

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

Dans notre série, l'âge de mariage précoce a été observé chez 47 % des patientes. Ce résultat est comparable à celui trouvé par (**Laissaoui et al., 2022**) qui a rapporté un taux de 46,66 % dans leur étude.

Ces observations permettent de conclure que l'activité sexuelle précoce augmente considérablement le risque de cancer du col de l'utérus. En effet, les changements qui se produisent dans le tissu cervical durant la puberté, notamment l'éversion physiologique de la muqueuse glandulaire (épithélium monostratifié), rendent cette région plus vulnérable aux infections par le HPV et aux lésions précancéreuses (**Baldauf et al.,2013**) .

Selon (**Bigayi et al.,1999 ;Sahraoui et al.,2002**) soulignent la contribution de la multiparité en combinaison avec le bas niveau socio-économique comme facteurs de risque impliqués dans le développement de cette pathologie cancéreuse. En effet, dans notre étude, 60,68 % des patientes étaient de grandes multipares avec une parité de sept ou plus. Ces résultats sont supérieurs à ceux rapportés par (**Sahraoui et al., 2002**), qui ont observé une multiparité dans 48 % des cas.

Dans nombreuses études ont montré que la haute parité et les mauvaises conditions d'hygiène génitale sont des cofacteurs majeurs du cancer du col de l'utérus dans les échantillons où les infections par le papillomavirus humain (HPV) sont courantes. Ainsi, le rôle des infections persistantes par des types oncogènes de HPV dans l'étiologie du cancer du col de l'utérus a conduit à l'évaluation du dépistage par test HPV(**Shrestha et al.,2018**). De plus, les femmes nullipares présentent un risque moindre de carcinome épidermoïde du col de l'utérus par rapport aux femmes multipares, et parmi ces dernières, un risque croissant a été observé avec l'augmentation du nombre de grossesses à terme (**Hinkula et al., 2004**).

Pendant la grossesse, le nombre de cellules métaplastiques squameuses dans la zone de transformation augmente. Ces cellules, lorsqu'elles sont dans leur phase de développement immature, sont particulièrement sensibles à l'infection par le VPH et peuvent éventuellement conduire au cancer du col de l'utérus. La zone de transformation métaplastique dans l'exocol d'une femme multipare est exposée de manière répétée à des agents cancérigènes.Par conséquent, la multiparité peut renforcer l'effet des agents infectieux cancérigènes (**Munoz et al.,2002**) .

Sur les 117 patientes recrutées dans notre étude, 83% des femmes sont ménopausées. Ces résultats sont comparables avec celles rapportées dans l'étude de (**Laissaoui et al.,2022**) qui indique que la proportion des femmes ménopausées était de 66.66 %.

L'augmentation de la proportion de femmes ménopausées dans notre échantillon d'étude pourrait s'expliquer par le diagnostic relativement tardif de cette pathologie. La relation entre l'âge et l'état post ménopausique dans l'augmentation des taux de cancer du col de l'utérus pourrait être attribuée à une moindre protection par le dépistage chez les femmes plus âgées par rapport aux femmes plus jeunes. Cela peut s'expliquer par des différences biologiques liées à

l'âge dans l'évolution naturelle du cancer du col de l'utérus, telles qu'une phase pré-invasive plus courte et/ou une sensibilité réduite du frottis cervical en raison des changements physiologiques du col liés à l'âge (**Sawaya et al.,2001**) .

Dans notre étude, les métrorragies, observées dans 46,59 % des cas, étaient le principal signe clinique d'alerte, suivies par les douleurs pelviennes et les leucorrhées. Ces symptômes peuvent apparaître seuls ou, le plus souvent, en association. Ces résultats sont comparables à ceux rapportés par (**Nguyen et al.,1998**), qui ont noté que les métrorragies constituaient le signe révélateur dans 60 % des cas.

Dans notre série, l'étude anatomo-pathologique a mis en évidence que le carcinome épidermoïde était le type histologique le plus fréquent, représentant 89 % des cas, suivi de quelques cas d'adénocarcinome. Certains auteurs comme (**Hadef et al., 2006**) ont noté ces dernières années une augmentation relative des adénocarcinomes par rapport aux carcinomes épidermoïdes parmi les cancers cervicaux de la jeune femme.

Selon la classification du FIGO, seulement 25,64 % des patientes ont été identifiées comme étant à un stade précoce, tandis que 74,35 % des patientes étaient diagnostiquées à des stades avancés de la maladie. Les patientes atteintes de tumeurs au stade IA ont été traitées chirurgicalement, tandis que les autres stades ont été traités par radiothérapie exclusive ou associée à la chimiothérapie (radiochimiothérapie concomitante).

Dans notre étude, ces patientes ont été diagnostiquées à des stades localement avancés de la maladie en raison d'un retard dans la consultation médicale et le manque de sensibilisation au dépistage précoce de ce type de cancer.

Conclusion

Conclusion générale et perspectives

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

L'étude que nous avons menée visait à identifier les facteurs de risque associés à cette pathologie cancéreuse au sein d'un échantillon de 117 patients admis au service d'Oncologie-Radiothérapie du Centre de Lutte contre le Cancer (CLCC) d'EL Oued.

Les résultats obtenus corroborent les données de la littérature existante et montrent que des facteurs tels que le mariage précoce (moins de 18 ans : 47%), la multiparité (60,68 %), et la ménopause (81 %), constituent des risques significatifs pour le développement du cancer du col de l'utérus. Ces données permettent d'identifier des échantillons à risque pour lesquels une surveillance régulière par la réalisation de frottis cervico-vaginaux est recommandée.

Dans les pays en voie de développement, l'insuffisance du suivi gynécologique est considérée comme un véritable facteur de risque dans le développement du cancer du col de l'utérus. La mise en place d'un programme de dépistage des lésions cancéreuses et précancéreuses du col est nécessaire pour une prise en charge efficace de cette pathologie. Ce dépistage basé jusqu'à ces dernières années sur l'étude cytologique du Frottis Cervico-Utérin (FCU) réalisé à intervalle régulier dans la vie d'une femme pourrait conduire à un recueil important de l'incidence de la maladie.

Les lacunes en termes de prévention par le dépistage seraient la cause principale. Plus de la moitié des femmes algériennes découvrent leur cancer trop tardivement, à un stade avancé de la maladie, lorsque le cancer a déjà gagné tout l'appareil génital ou plus.

Au cours de notre étude, nous avons constaté que les femmes de la wilaya d'El Oued, ainsi que la majorité des femmes des autres wilayas, sont souvent diagnostiquées à des stades avancés de la maladie, tel que stade IIB (39,31 %), suivi du stade IIIc (22,22 %). Cela s'explique par un manque de sensibilisation concernant cette maladie et par l'absence de dépistage avant l'apparition des symptômes cliniques.

À la lumière des données recueillies, il paraît certain que l'instauration d'une politique de dépistage précoce du cancer du col de l'utérus reste le meilleur moyen pour prendre en charge cette pathologie cancéreuse. Où la nécessité d'améliorer la sensibilisation sur la prévention et le diagnostic, par les campagnes de sensibilisation sur l'importance des frottis.

Conclusion

La réalisation de frottis cervico-utérin pour les femmes mariées tous les trois ans entre 25 et 65 ans. Ce frottis permet aussi de détecter des lésions précancéreuses et de les traiter avant qu'elles ne se transforment en cancer. On considère que 90 % des cancers du col de l'utérus pourraient être évités avec un frottis. De plus, la mise en place d'une vaccination anti-HPV pour les jeunes filles à partir de 11 ans pourra conduire à une diminution significative de l'incidence du cancer utérin dans notre pays. Les vaccins doivent être gratuits pour permettre l'accès à tous.

Références bibliographiques

- **Alain S. ; Hantz S. ; Denis F. (2010).** Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection . Médecine thérapeutique /pédiatrie. 13 (1) : p 5-19
- **Adoual, C., & Jacopin, S. (2022).** Qu'est-ce qu'un cancer du col de l'utérus ? Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. <https://www.fondationarc.org/cancer/cancer-col-uterus/quest-ce-quun-cancer-col-uterus>. page consultée le 10/02/2022
- **Albertini, A.-F., Genestie, C., & Lefranc, J.-P. (2013).** Tumeurs du col utérin (Université Médicale Virtuelle Francophone). UMVF.
- **ANAES.** Évaluation de l'intérêt de la recherche du Papilloma virus humain (HPV) dans le dépistage des lésions précancéreuses du col de l'utérus. 2004. Paris.
- **Boublenza, L., Moulessehou, S., Beldjillali, H., Hade, K., Boulenouar, F., Chabni, N., & Meguenni, K. (2013).** Analyse des activités de dépistage du cancer du col de l'utérus dans une région de l'ouest Algérien entre 2007 et 2011. Journal africain du cancer/African Journal of Cancer, 1-5.
- **Baldauf.** Cancer du col de l'utérus. Polycopie : module10- Cancérologie clinique onco-hématologie, faculté de médecine de Strasbourg,2006,p180-190
- **Bannour N., Boughizane S., Naifer R., Slama O., Trabelsi A., Bibi M., Zheni S., Ben Abdallah M., Khairi H., Bouaouina N. (1992) :** Le cancer invasif du col utérin dans le centre tunisien. Approches épidémiologique, clinique et thérapeutique. Étude rétrospective de 96 cas Vol 6, (7). 481-488
- **Bassemann JG ; Lopes K. (2005) .** the epidemiology of human papillomavirus types in sex
- **Berraho, M., Bendahhou, K., Obtel, M., Zidouh, A., Benider, A., Errihani, H., & Nejari, C. (2012).** Cervical cancer in Morocco: epidemiological profile from two main oncological centers. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 13(7), 3153-3157.
- **Bigayi T., Muteganya D., Dbigirimana V., Sindyirwanya J.B., Marerwa G. (1999).** LE CANCER DU COL UTERIN AU CHU DE KAMENGE A PROPOS DE 35 CAS. Médecine d'Afrique Noire : 46 (3) 154-155
- **Blanc B.** Cancer du col de l'utérus. Pathologie gynécologique et obstétricale,2005,p 296-
- **Bouhade, A, Asselah. F, Boudriche,A.** Histologie du col utérin. Cytopathologie des précurseurs et des cancers du col de l'utérus, Ministère de la santé, de la echantillon et de la forme hospitalière direction de la echantillon, 2005, p 214
- **Bouilland MF, Gerac AS.** Guide anatomie – physiologie : aide –soignants et auxiliaires de puériculture .Paris,France : Elsevier Masson SAS,2004,ISBN 2-29401444-8,p 91-98
- **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al .Global cancer statistics 2018.**

- **Camus E, Nazbanoun H, Nisand I.** Gynécologie-obstétrique : Soins infirmiers. 4^e éd Paris, France: Elsevier Masson SAS, 2006, ISBN 294-07687-7, p 23-40
- **Denis F, Hanz S, Alain S.** Clairance, persistance et récurrence de l'infection à papillomavirus. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008 ; 36 :430-40.
- **Denis F, Hanz S, Alain S.** Clairance, persistance et récurrence de l'infection à papillomavirus. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008 ; 36 :430-4
- **Douvier S, Dalac S.** Infections à papillomavirus. *EMC-Maladies Infectieuses.* 2004;1:235-61.
- **Drolet, M., Boily, M., Greenaway, C., Deeks, S., Blanchette, C., Laprise, J., and Brisson, M.** Sociodemographic inequalities in sexual activity and cervical cancer screening. (2013).; implications for the success of human papillomavirus vaccination. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22 641–52.e/ *Cancers-gynecologique.*
- **Duport N. (2008) :** Institut national de veille sanitaire. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. état de connaissance.
- **Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F (2013) :** GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11
- **Fink Daniel.** Cancer du col de l'utérus et lésions précancéreuses, Examens et diagnostic ligue suisse contre le cancer, Berne, 2010, p 40-42
- **Giraud, P., & Trédaniel, J. (2019).** *Cancérologie (2e éd. actualisée).* Med-Line éditions. 420p.
- **Gompel C, Koss LG.** Cytologie gynécologique et ses bases anatomo-clinique, Paris : Pradel, 1996, 200p. ISBN 2-907516-76
- **Gompel C.** Chapitre 5: Evolution des idées concernant la classification des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin. In : Gompel, C. Dépistage du cancer du col utérin. Paris; Maloine : 2005. p27-35.
- **Haguenoer K, Giraudeau B, Sengchanh S, et al.** Performance de l'autoprélèvement vaginal sec pour la détection des infections à Papilloma virus à haut risque oncogène dans le cadre du dépistage du cancer du col de l'utérus : une étude transversale. In : *BEH.* 2014. p. 248–53. 13–14–15
- **Heard I, Tondeur L, Arowas L, Falguières M.** Distribution des papillomas virus humains (HPV) dans des frottis effectués dans le cadre du dépistage organisé du cancer du col en France. In : *BEH;* 2014. p. 241–8. 13-14-15.

- **Hentati, N. (2019).** Cancer du col de l'utérus Etiopathogénie, Diagnostic, Orientations Thérapeutiques. [faculté de médecine de Sfax].
- **Hjartåker, A., Meo, M., and Weiderpass, E. (2010),** Alcohol and gynecological cancers : an overview. *Eur J Cancer Prev* 19 1–10
- **INCa.** Dépistage du cancer du col de l'utérus : le frottis de dépistage. Mise à jour janvier, www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Se-faire-depister/Depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus/Le-frottis-de-depistage ; 2017a
- **Laissaoui, A., Zidane, A., Cherier, M. A., Khaoua, M. O., & Allem, R. (2022).** Prevalence of cervical cancer in Ain Defla region (Algeria). *African Journal of Reproductive Health*, 26(11), 15-22.
- **Laffaargue F, Giacalone L.** Cancer du col de l'utérus. *Epidémiologie, anatomie pathologique dépistage, diagnostic, évolution, pronostic, traitement. RévPrat*, 2002.42, 20p2615
- **Lavoue V, Bergeron C, Riethmuller D, et al.** Un nouveau paradigme pour le dépistage du cancer du col? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010 ; 39 : 102–15.
- **Mahnane, A. (2005).** Le cancer du col de l'utérin dans la Wilaya de Sétif : Epidémiologie et mise en place d'un réseau de dépistage [Thèse de doctorat d'état de docteur en sciences médicales]. université de constantine faculté de médecine. 191p
- **Mandin L.** Perception de la vaccination contre le Papillomavirus Humain : une enquête chez des adolescentes en classe de 3^{ème} . [Th D Med]: Nantes; 2009
- **Manuila, L., Nicoulin, M., Lewalle, P., & Papo, T. (2004).** Dictionnaire médical Manuila. Elsevier Masson.
- **Monsonogo J.** Infections à papillomavirus - Etat des connaissances, pratique et prévention vaccinale. Paris; Springer: 2006.
- **Monsonégo, J. (2007).** Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus. Springer. 528p. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-2-287-72066->
- **Morice P., Zafrani Y., Uzen C., Gouy S., Pautier P., Lhomme C., Duvillard P., Castaigne D., HAIE Meder (2007) :** prise en charge actuel du carcinome invasif du col uterin .Paris . Springer-Verlag France .P 276-288.
- **Moscicki, A., M, S., A, B., G, A., AR, G., MT, G., SK, K., and Palefsky, J.** Updating (2012), the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 30 24–33.
- **Munoz, N., Bosch, F., de Sanjosé, S., Herrero, R., Castellsagué, X., Shah, K., Snijders, P., Meijer, C., and for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group,**

- (2003), I. A. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348. 518–27.
- **Nyitray, A., Lin, H., Fulp, W., Chang, M., Menezes, L., Lu, B., Abrahamsen, M., Papenfuss, M., Gage, C., Galindo, C., and Giuliano, A.** (2013), The Role of Monogamy and Duration of Heterosexual Relationships in Human Papillomavirus Transmission. *J Infect Dis* 209 1007–15
 - **Pisaneschi M.(2009)** : Le frottis cervico-vaginal au cours du suivi obstétrical. École de Sages-femmes Albert Fruhinsholz p19.
 - **Rappillard, A. (2010).** Les papillomavirus et le cancer du col de l’utérus [Thèse de doctorat d’état de docteur en pharmacie, Université Claude Bernard].218p. <http://bibnum.univ-lyon1.fr/nuxeo/nxfile/default/cf1a7b72-be63-45c4-935f>
 - **Reagan J, Seidemann I, Saecusa Y.** Cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer*1953;6(2):224-34.
 - **Richart R.** Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gyn.* 1968; 5: 748-84.
 - **Sahraoui S., Bouras N., Acharki A., Benider A., Tawfiq N., Juhadi H., Kahlain A. (2002)** : Adénocarcinome du col utérin. étude rétrospective de 83 cas. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité.* 30 (4). 291-298
 - **Scotté, F., Colonna, P., & Andrieu, J. M. (2008).** *Cancérologie. Ellipses.316p.* **Segondy, M.** (2008). Classification des papillomavirus (HPV). *Revue Francophone des Laboratoires*, 2008(405), 23-25.
 - **Segondy M,** Classification des papillomavirus (HPV). *Revue Francophone des laboratoires*, 2008, Volume 405, p 23-25
 - **Sellers, J.W. et Sankaranarayanan, R. (2004)** Colposcopie et Traitement des néoplasies Cervicales Intraépithéliales : Manuel à l’usage des débutants. Lyon, France, IARC Press.
 - **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.* mai 2021;71(3): 209-49 viral loads, vol. 41 , no.5. (612-620) viral loads, vol. 41 , no.5. (612-620) .
 - **Wieland U, Pfister H.(1997):** Papillomaviruses in human pathology : epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. Gross Barrasso editors. *Human papilloma virus infection : a clinical atlas.* Ullstein : Mosby . p. 1-18.

- **Zeng, X., Xiong, P., Wang, F., Li, C., Yao, J., and Guo, Y. (2012)** : Passive Smoking and Cervical Cancer Risk : A Meta-analysis Based on 3,230 Cases and 2,982 Controls. *Asian Pac J Cancer Prev* 13, 2687–94. 1

Annexes

ANNEX 1

SYSTÈME DE BETHESDA 2001 (résumé)

Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal - Actualisation 2002

Encadré 1. SYSTÈME DE BETHESDA 2001 (résumé)

QUALITÉ DU PRÉLÈVEMENT

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

INTERPRÉTATION/RÉSULTAT

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

S'il y a lieu, préciser :

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

- Anomalies des cellules malpighiennes :

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

- Anomalies des cellules glandulaires :

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

- Autres (liste non limitative) :

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

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

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

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