



République Algérienne Démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université Chikhe Larbi Tebessi - Tébessa -

Faculté des sciences de la nature et de la vie

Département : Microbiologie

Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Microbiologie appliquée

Thème

**Papillomavirus et Cancer du Col de l'Utérus :
Dépistage cytologique et détermination des facteurs de
risque**

Présenté par :

ZEROUANA Amina
ABDELLI Chaima

Soutenu le : 08/06/2021

Devant le jury

Dr. Mnasria Taha	M.C.B	Université Larbi Tebessi	Présidente
Dr. Zouaoui Nassim	M.C.B	Université Larbi Tebessi	Examineur
Dr. Boukoucha Mourad	M.C.A	Université Larbi Tebessi	Rapporteur

Année universitaire : 2020/2021

ملخص

يعد سرطان عنق الرحم رابع أكثر أنواع السرطانات شيوعًا بين النساء في العالم. يمكن لفيروسات الورم الحليمي البشري عالية الخطورة أن تسبب سرطان عنق الرحم. يعد استمرار عدوى فيروس الورم الحليمي البشري التناسلي أحد عوامل الخطر الضرورية لسرطان عنق الرحم، ولكن يُعتقد أن عوامل خطر أخرى داخلية مرتبطة بالمضيف وعوامل خطر سلوكية تلعب دورًا في ظهور سرطان الرحم. دراسة علم الخلايا يوصى بها في العديد من البلدان مثل بلدنا لمنع انتشار سرطان عنق الرحم. من هذا المنطلق تقوم دراستنا بأثر رجعي في فترة (2015-2020) في منطقتنا تبسة (شرق الجزائر). عدد النساء اللواتي تتم إحالتهن لإجراء مسحة عنق الرحم الأولى يختلف من سنة إلى أخرى مع تسجيل أقصى حد في (2020)، الفئات العمرية الغالبة بين (30-34)، (35-39)، (40-44) و (45-49). يتراوح معدل المرضى الذين أظهروا تشوهات وآفات في الخلايا الظاهرية بين 0.86% (2018) و 3.84% (2015). يتوزعون على عدة فئات عمرية بالتساوي تقريبًا: (30-35)، (40-44) وهي من بين الفئات العمرية الأكثر توجهاً نحو مركز الفحص والفئات العمرية (50-54)، (55-59) و (60 و +) التي ليست جزءًا من الفئات العمرية الأكثر توجهاً نحو هذا المركز. قد تلعب وسائل منع الحمل عن طريق الفم وانقطاع الطمث والنزيف المحرض والنزيف دورًا كعوامل الخطر.

Abstract

Cancer of the cervix is the fourth most common cancer in women worldwide. High-risk human papillomaviruses (HPV) (HPV-HR) can cause cervical cancer (CCU). Persistence of genital HPV-HR infection is a necessary risk factor for CCU, but other endogenous host-related and behavioral risk co-factors are thought to play a role in the development of CCU. The cytology study is a recommendation in several countries like ours to prevent progression to CCU. Therefore our retrospective study period is (2015-2020) in our region Tébessa (East-Algeria). The number of women referred to perform a 1st Cervico-Uterine Pap smear (FCU1) varies from year to year with a maximum frequency recorded in (2020), with a predominance of age groups (30-34), (35-39), (40-44) and (45-49). The frequency of patients who have shown abnormalities and lesions of epithelial cells varies between 0.86% (2018) and 3.84% (2015). The latter were distributed over several age groups almost evenly: (30-35), (40-44) which are among the age groups most oriented towards this screening center and age groups (50-54), (55-59) and (60 and +) which are not part of the age groups most oriented towards this center. Oral contraception and Menopause, induced bleeding and bleeding may play a risk factor role.

Résumé

Le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer chez la femme dans le monde. Les papillomavirus humains (HPV) à haut risque (HPV-HR) peuvent provoquer le Cancer du col de l'utérus (CCU). La persistance d'une infection génitale par l'HPV-HR est un facteur de risque nécessaire du CCU, mais d'autres cofacteurs de risques endogènes lié à l'hôte et comportementaux joueraient un rôle dans le développement du CCU. L'étude cytologique est une recommandation dans plusieurs pays comme la nôtre pour prévenir la progression vers le CCU. Dans ce sens notre étude rétrospective période (2015-2020) dans notre région Tébessa (Est-Algérie). Le nombre des femmes orientés pour effectuer un 1er frottis Cervico-Utérin (FCU1) varie d'une année à l'autre avec une fréquence maximale enregistrée en (2020), avec une prédominance de tranches d'âges (30-34), (35-39), (40-44) et (45-49). La fréquence Les malades qui ont montré des anomalies et des lésions des cellules épithéliales varie entre 0.86 % (2018) et 3.84% (2015). Ces derniers ont été réparties sur plusieurs tranches d'âges presque équitablement : (30-35), (40-44) qui sont parmi les tranches d'âges les plus orientés vers ce centre de dépistage et des tranches d'âges (50-54), (55-59) et (60 et +) qui ne font pas partie des tranches d'âges les plus orientés vers ce centre. La contraception orale et l'état Ménopausique, la métrorragie et métrorragie provoqué peuvent jouer un rôle de facteur de risque.

Remerciement

Tout d'abord, on remercie Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté donné pour mener à bien ce modeste travail.

Mes remerciements s'adressent à notre encadreur

Dr Boukouché M. pour ses conseils, son aide précieuse : son soutien et son enthousiasme tout au long de l'élaboration de ce travail.

Notre travail ne pourrait avoir de valeur sans la contribution des membres du Jury qui ont accepté de juger ce mémoire.

Nous avons de la reconnaissance envers :

Dr Mnasria T, qui nous a fait l'honneur d'être le président du Jury.

Mr Zouaoui N, pour avoir le privilège d'examiner ce travail.

En fin, on remercie tous ceux qu'on a pu côtoyer durant les cinq années d'études, et tous ceux qui ont contribuées de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail.

Dédicace

*J'ECRIS CES MOTS POUR EXPRIMER MES PROFONDES
RECONNAISSANCES ET MES CHALEUREUX REMERCIEMENTS A
MES PARENTS, MES FRERES, MES SŒURS ET MES AMIES POUR
LEURS SOUTIENNE ET LEURS SINCERES EFFORTS*

QUI ONT FAIT POUR MOI

*JE LES SOUHAITE TOUS UNE BELLE CARRIERE ET SUCCES CONTINU
ET PRIONS DIEU LA TOUT PUISSANT DE NOUS BENIR ET DE NOUS
GARDE EN BONNE*

AMINA



DÉDICACES

Je dédie ce mémoire a tous ceux qui

Me sont proche et chers

Mes chers parents : Moukhtar

et Zina

Mes frères : Mouhamed et

Youcef

Ma sœur : Marwada

Ma tante : Hayet

Et à tous mes amis.

CHAIMA

Liste des tableaux :

Tableau	Titre	Page
01	Classification des HPV selon la séquence génomique	01
02	Classification des HPV selon leur tropisme tissulaire	02
03	Classification des HPV à tropismes muqueux selon leur pouvoir oncogène	02
04	La structure génomique de papillomavirus	03
05	Lésions causées par HPV	06
06	Symptômes du cancer invasif	22
07	Technique de coloration de Papanicolaou	33
08	Les différents termes employés pour désigner des lésions précancéreuses du col utérin et leur concordance	34
09	le système de Bethesda 2014	34
10	les recommandations de prise en charge des femmes	35
11	Classification clinique des cancers du col utérin selon la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO)	39
12	Comparaison des caractéristiques des trois méthodes de diagnostic des lésions précancéreuses du col de l'utérus	40
13	Répartition des malades qui ont montré des anomalies et des lésions des cellules épithéliales dans le 1 ^{er} frottis Cervico-Utérin (2015-2020)	48
14	répartition des malades présentant des anomalies des cellules épithéliales dans le 1 ^{er} frottis Cervico-Utérin selon l'âge de malades (2015 à 2020)	48
15	répartition des malades présentant des anomalies des cellules épithéliales dans le 1 ^{er} frottis Cervico-Utérin selon les nombres des Gestations (2015-2020)	49
16	répartition des malades qui présentant des anomalies des cellules épithéliales dans le 1 ^{er} frottis Cervico-Utérin (FCU 1) selon la contraception (2015 à 2020)	50
17	répartition des malades qui présentant des anomalies des cellules épithéliales dans le 1 ^{er} frottis Cervico-Utérin (FCU 1) selon l'âge de 1 ^{er} rapport	50
18	répartition des malades qui présentant des anomalies des cellules épithéliales dans le 1 ^{er} frottis Cervico-Utérin (FCU 1) selon le nombre de partenaire (2015-2020)	51
19	répartition des malades qui présentant des anomalies des cellules épithéliales dans le 1 ^{er} frottis Cervico-Utérin (FCU 1) selon la Tabagisme (2015-2020)	51
20	répartition des malades qui présentant des anomalies	51

des cellules épithéliales dans le 1^{er} frottis Cervico-
Utérin (FCU 1) selon les signes clinique et l'aspect de
Col (2015-2020)

21	Répartition des malades qui présentant des anomalies des cellules épithéliales dans le 1 ^{er} frottis Cervico- Utérin (FCU 1) selon les antécédents (2015-2020)	52
-----------	--	-----------

Liste des Figures

Figures	Titres	Pages
01	Structure du papillomavirus	04
02	Représentation schématique du génome de HPV	04
03	Cycle cellulaire des Papillomavirus	05
04	Appareil Génital de la femme	07
05	Les Cellules basales	09
06	Les Cellules intermédiaires	10
07	Les Cellules intermédiaires	11
08	Les Cellules superficielles et intermédiaires	11
09	Cellules de l'endocol en « nid d'abeilles » et Cellules Cylindriques « en palissadique»	12
10	Cellules Cylindriques Ciliées de l'endocol	12
11	L'approche globale de l'OMS pour la lutte contre le cancer du col de l'utérus	27
12	Dispositifs de prélèvement des frottis	31
13	L'étalement sur les lames	32
14	le Technique de fixation	32
15	Le principe de la technique d'hybridation en phase Liquide	43
16	Image présentatif de la région de Tébessa	45
17	Nombre par année des femmes orientés au centre dépistage cytologique (2015-2020).	46
18	Répartition des malades orientés(FCU1) selon les tranches d'âge (2015-2020)	47
19	Répartition des malades orientés pour un 1 ^{er} frottis Cervico-Utérin (FCU1) qui non pas des lésions ou des signes de malignité (2015-2020)	47
20	ASC-US	54
21	ASC-H	55
22	ASC-H dans une contexte d'Atrophie	55
23	Koilocyte typique	56
24	LSIL	57
25	HSIL	58
26	HSIL	58
27	carcinome épidermoïde	59
28	Cellules malpighienne fusiformes et des formes bizarres : Carcinome épidermoïde	60
29	cellules glandulaire perte leur architecture, forme de Rosette : AGC Lésionnelle	61
30	Adénocarcinome de l'endocol	62

Liste des annexes

annexes	Titres
01	Lexique de la Cytologie du Col Utérin
02	Fiche de résultats
03	Fiche renseignement de malades

Liste d'abréviation

ABIDEC : Association Régionale des Dépistages Organisés des Cancers

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AIS : Adénocarcinome endocervical in situ

AGC : Atypies des cellules glandulaires

ARDOC : Association Bourbonnaise Interdépartementale de Dépistage des Cancers

ASC : atypies des cellules malpighiennes

ASC-H: atypical squamous cells cannot exclude HSI.

ASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance

CIN : cervical intra-epithelial neoplasia

DIU : dispositif intra-utérine

FCU : Frottis du Col de l'Utérus

FIGO : Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique

HPV : Papillomavirus humains

HPV HR : Papillomavirus humains à haut risque

HPV BR : Papillomavirus humains à bas risque oncogène

HSIL : lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade

JPC : la jonction pavimento-cylindrique

LBG : Lésion de Bas Grade

LHG : Lésion de Haut Grade

LSIL : Lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymérase Chain Réaction

Liste d'abréviation

ABIDEC : Association Régionale des Dépistages Organisés des Cancers

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AIS : Adénocarcinome endocervical in situ

AGC : Atypies des cellules glandulaires

ARDOC : Association Bourbonnaise Interdépartementale de Dépistage des Cancers

ASC : atypies des cellules malpighiennes

ASC-H: atypical squamous cells cannot exclude HSI.

ASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance

CIN : cervical intra-epithelial neoplasia

DIU : dispositif intra-utérine

FCU : Frottis du Col de l'Utérus

FIGO : Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique

HPV : Papillomavirus humains

HPV HR : Papillomavirus humains à haut risque

HPV BR : Papillomavirus humains à bas risque oncogène

HSIL : lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade

JPC : la jonction pavimento-cylindrique

LBG : Lésion de Bas Grade

LHG : Lésion de Haut Grade

LSIL : Lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymérase Chain Réaction

Table des matières:

ملخص

Abstract

Résumé

Liste des Remerciement

Dédicace

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des Références

Liste d'abréviations

Table des matières

Introduction

Synthèse Bibliographique

I- Généralité :.....	01
I-1- le Papillomavirus :	01
I-1-1- Classification de Virus.....	02
I-1-2- Structure et Cycle de réplication	02
I-1-3- Pathogénicité et pouvoir oncogène	05
I 2- L'appareil Génital féminin :.....	06
I-2-1- anatomie de l'appareil Génital féminin.....	06
I-2-2- Cytologie.....	09
I-2-3- Histologie.....	13
II-Epidémiologie et Oncologie de cancer de col Utérin :.....	16
II-1- Epidémiologie descriptive	16
II-2- Répartition géographique du cancer de col Utérin.....	17
II-3-Le programme Nationalde dépistage du Cancer de Col Utérin.....	19
II-4- La transmission, les signes et les symptômes de l'infection à l'HPV.....	20
II-5- l'Histoire naturel de cancer de col.....	22
II-6- Les facteurs de risque de cancer de col Utérin.....	23

II-6- La Prévention et la lutte contre le cancer de col Utérin.....	25
III- Dépistage et Diagnostique au Laboratoire de l'infection à l'HPV et du Cancer de col Utérin :	
III-1- Le dépistage Cytologie.....	28
III-2- La Colposcopie.....	35
III-3- La Biopsie et le diagnostique Histologique.....	36
III-3- Des autres Outils du dépistage et Diagnostique	38

Partie experimentale

I-Matériel et Méthodes	44
II- Résultats	46
III- Discission	63
IV- Conclusion	65
Références bibliographiques	66

Les Annexes

INTRODUCTION

L'infection à papillomavirus humain (HPV) est l'infection virale la plus courante de l'appareil génitale et l'une des causes les plus fréquentes des infections sexuellement transmissibles dans le monde (Burd, 2003). Il y a plus de 200 types d'HPV différenciés sur des données de séquençage d'ADN, montrant des différences génomiques. Un nombre d'entre eux sont inoffensifs, d'autres peuvent infecter des cellules épithéliales basales de la membrane cutané-muqueuse, et ils sont associés à une variété d'atteintes cliniques qui vont des lésions cutané-muqueuse bénignes au cancer. Seule une faible proportion des infections par certains types de VPH peut persister et évoluer vers le cancer tels que l'oropharynx, le col de l'utérus, la vulve, le vagin et cancer du pénis (Hebner et Laimins, 2006 ; Favre M, 1975). Le cancer du col de l'utérus est le plus fréquent lié au VPH (Burd, 2003). Presque tous les cas de cancer du col de l'utérus sont due à une infection chronique au VPH (Haro et *al.* 2001). Les taux annuels d'incidence et de mortalité de cette maladie ont été rapportés à plus de 500 000 et 250 000 cas, respectivement, avec un taux d'incidence de 85% dans les pays en développement (Forouzanfar *et al.*, 2011 ; Arbyn *et al.*, 2011). Le risque de cancer du col de l'utérus a augmenté parallèlement à l'incidence des types de papillomavirus humain (HPV). Par conséquent, ces génotypes sont considérés comme un facteur de risque important pour le développement du cancer du col de l'utérus. En fait, presque tous les cas de cancer sont causés par une infection par des types de VPH à haut risque. Les types humains de papillomavirus infectant le tractus génital peuvent être divisés en groupes à haut risque et à bas risque, selon leur potentiel oncogène (Zhao et Yang, 2012 ; Munoz *et al.*, 2003) . Les types de VPH à faible risque (tels que HPV6 et HPV11) provoquent généralement des verrues bénignes et lésions précancéreuses de bas grade, qui régressent et ne progresse pas vers le cancer. D'autre part, les types de VPH à haut risque sont associés au développement du cancer ano-génital (Walboomers *et al.*, 1999 ; Munoz *et al.*, 2003). Certaines souches de VPH sont associées à différents niveaux de risque de transformation en voies génitales dans les deuxsexes mâles et femelles (Zhao et Yang, 2012 ; Wang *et al.*, 2015 ; Burd, 2003). HPV16 et HPV18 à haut risque, qui se trouvent en hautes fréquences dans le cancer du col utérin, représentent environ les deux tiers de tous les carcinomes du col de l'utérus dans le monde.

En Algérie, le cancer du col de l'utérus arrive en deuxième position après celui du sein en matière de prévalence (Djeboua et Bentriha, 2015) . Ce constat est la triste conclusion à laquelle sont parvenus les participants à la journée de formation continue sur cette maladie, organisée à Alger par la Société Algérienne d'Oncologie Médicale

(SAOM) (2013), « Quatre femmes décèdent chaque jour dans notre pays du cancer du col de l'utérus » (Djeboua et Bentiha, 2015). Le cancer du col est souvent diagnostiqué à des stades avancés d'où l'importance du dépistage qui seul permet la réduction de l'incidence des stades invasifs et un traitement efficace surtout en cas de lésions précancéreuses. (Nathalie et O'Neal Eckert, 2017)

Dans ce sens notre thème a été proposée et qui a eu pour objectifs d'évaluer le dépistage cytologique du cancer du col utérin dans notre région de Tébessa (Est-Algérie) avec ces différents aspects et de déterminer les facteurs qui peuvent être associés.



Généralité

I. Généralité

I.1. papillomavirus

I.1.1. Classification du virus

Les papillomavirus appartiennent à la famille des Papillomaviridae. Ce sont des virus très anciens qui ont évolué parallèlement à l'hôte qu'ils infectent. De ce fait, la nomenclature pour les désigner consiste à rajouter au suffixe PV (papillomavirus), l'abréviation désignant l'hôte infecté. Ainsi on parle de VPH (virus du papillome humain) de CRPV (cottontailrabbit papillomavirus), de BPV (bovine papillomavirus) etc. (Beaudin et al 2015).

Les papillomavirus humains (ou HPV : HumanPapilloma Virus) sont des virus très communs qui peuvent infecter la peau et les muqueuses. Il existe plus de 150 types de papillomavirus, dont environ 40 peuvent infecter les organes génitaux des hommes et des femmes (MSDS, 2017).

Les différents types d'HPV classée selon leur séquence génomique, leur tropisme ou également sur leur pouvoir oncogène :

I.1.1.1. Selon la séquence génomique

C'est la séquence nucléotidique du gène L1, codant pour la protéine majeure de capsid, qui sert de base à la classification des papillomavirus. Ainsi les papillomavirus sont subdivisés en genres, espèces et types. Au sein des différents types de papillomavirus, on peut identifier des sous-types et des variantes. Les HPV se répartissent dans les genres alpha-papillomavirus, beta-papillomavirus, gamma-papillomavirus, mu-papillomavirus et nu-papillomavirus (Tableau01) (Facscm, 2020).

Tableau 01 : Classification des HPV selon la séquence génomique (Alain et Hantz, 2010)

Genre	Nombre d'espèces	Principaux type
Alpha –papillomavirus	15	HPV 6, 16, 18
Beta –papillomavirus	5	HPV 5, 9
Gamma -papillomavirus	2	HPV 4
Mu –papillomavirus	2	HPV 1
Nu –papillomavirus	1	HPV 41

I.1.1.2. Classification fonction de leur tropisme tissulaire

On distingue habituellement les types HPV à tropisme cutané et ceux à tropisme muqueux (Tableau02). Cette distinction n'est pas toujours absolue, certains types d'HPV n'ayant pas un tropisme strict pour la peau ou les muqueuses.

Les HPV à tropisme muqueux appartiennent au genre alpha-papillomavirus, alors que les HPV à tropisme cutané appartiennent essentiellement aux genres betapapillomavirus et gamma-papillomavirus ainsi qu'aux genres mu-papillomavirus et nu-papillomavirus (Facsem, 2020).

Tableau 02 : Classification des HPV selon leur tropisme tissulaire (Cazal J, 2017)

Tropisme	Types
Cutané	1,2,4,5,8,9,12,14,15,17,19,20,21,22,23,25,27,36,37,38,41,48,49,50,57,60,63,65,75,76,80,88,92,93,95,96
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, 43, 78, 91, 94

I.1.1.3. Classification fonction du pouvoir oncogène

Les papillomavirus humains sont classés en fonction de leur pouvoir oncogène : HPV à haut risque, HPV à risque intermédiaire ou HPV à bas risque oncogène (Tableau 03). Les HPV à haut risque sont responsables de l'apparition de divers cancers. Ils sont responsables de 100% des cancers du col de l'utérus, 90% des cancers anaux, 50% des cancers péniers, 40% des cancers vulvaires, 70% des cancers du vagin et 25% des cancers de l'oropharynx. (Tableau 04) (Farne A, 2019).

Tableau 03 : Classification des HPV à tropismes muqueux selon leur pouvoir oncogène (Segondy M, 2013)

Classification	Type des HPV
Haut risque	16, 18, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Haut risque probable	26,53, 66, 68,73, 82
Bas risque	6, 11, 13, 40, 42, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89
Risque indéterminé	30, 32, 34, 62,67, 69, 71, 74, 83, 84, 85, 86, 87, 90

I.1.2. Structure et cycle de réplication

I.1.2.1. Structure

Les HP sont des virus non enveloppés, de petite taille (entre 52 et 55 nm), très résistants, dont la capsid est composée de 72 capsomères disposés selon une symétrie icosaédrique avec deux unités protéiques : la protéine majeure L1 (55 kDa) et la protéine mineure L2 (72 kDa) (Figure 01).

Le génome viral est constitué d'un ADN double brin circulaire, super enroulé, d'environ 8000 paires de bases. Les séquences codant les protéines virales sont regroupées

sur un seul brin d'ADN en phases ouvertes de lecture (open Reading frame, ORF) (Tableau 04). Les ORF sont groupées en une région E (pour Early), codant des protéines non structurales dites « précoces », E1, E2, E4, E5, E6 et E7 et en une région L (pour Late), codant les protéines de capsid, L1 et L2. Il existe une région non codante appelée LCR (long control region) qui contient principalement des séquences régulatrices de la réplication et de la transcription virale (Figure 02) (Baker et *al.*1991).

Tableau 04 : La structure génomique de papillomavirus (Facscm, 2020)

Une région précoce E « Early » codant des protéines non structurales dites protéines précoces (Earlyproteins) de E1 à E7	
La protéine E1	Est la mieux conservée des protéines virales. Elle possède une fonction hélicase et une activité ATPase essentielles à la réplication de l'ADN viral.
La protéine E2 (protéine anti-oncogènes)	bien conservée entre les différents papillomavirus est un facteur de transcription. Elle intervient à la fois dans la réplication et la modulation de la transcription virale. La protéine E2 se comporte aussi comme un facteur trans-inhibiteur limitant l'expression d'E6 et d'E7.
La protéine E3	n'est présente que dans de très rares HPV et sa fonction n'est pas connue
La protéine E4	est codée par une des régions les plus variables du génome. Cette protéine, bien que codée par un gène précoce, est exprimée tardivement et en abondance.
La protéine E5	est une petite protéine surtout exprimée par les HPV haut risque. La plupart des HPV bas risque ne possèdent pas de POL E5 .Ses fonctions sont mal connues.
Les protéines E6 et E7 (proto-oncogènes)	<p>Les protéines E6 et E7 des HPV haut risque sont les seules protéines constamment exprimées dans les cancers du col utérin. Elles sont impliquées dans l'immortalisation et la transformation cellulaires, et le maintien du phénotype malin.</p> <p>La principale cible de la protéine E6 des HPV haut risque est la protéine p53 qui est dégradée dans le protéasome suite à une ubiquitinylation par l'ubiquitine ligase cellulaire E6AP (E6 associated protein).</p> <p>La protéine E7 est impliquée dans la phosphorylation de la protéine p105Rb. Elle possède aussi un site de phosphorylation par la caséine kinase II.</p>
La protéine E8	Une protéine de fusion E8 ^{E2} a été décrite. Elle serait impliquée dans la latence virale observée dans les cellules basales des épithéliums infectés
Une région tardive L « Late » codant des protéines structurales dites protéines tardives (Late proteins L1 et L2) : éléments constitutifs structuraux de la capsid virale	
La protéine L1	est la protéine majeure de capsid. Hautement conservée entre les papillomavirus, elle porte les antigènes spécifiques de genre et certains antigènes spécifiques de type
La protéine L2	en association avec la protéine L1, permet l'assemblage du virus et la stabilisation de la capsid

La région non codante (RNC), très variable, contient les promoteurs des gènes précoces. En amont des promoteurs, elle comporte des séquences de régulation de la réplication et de la transcription.

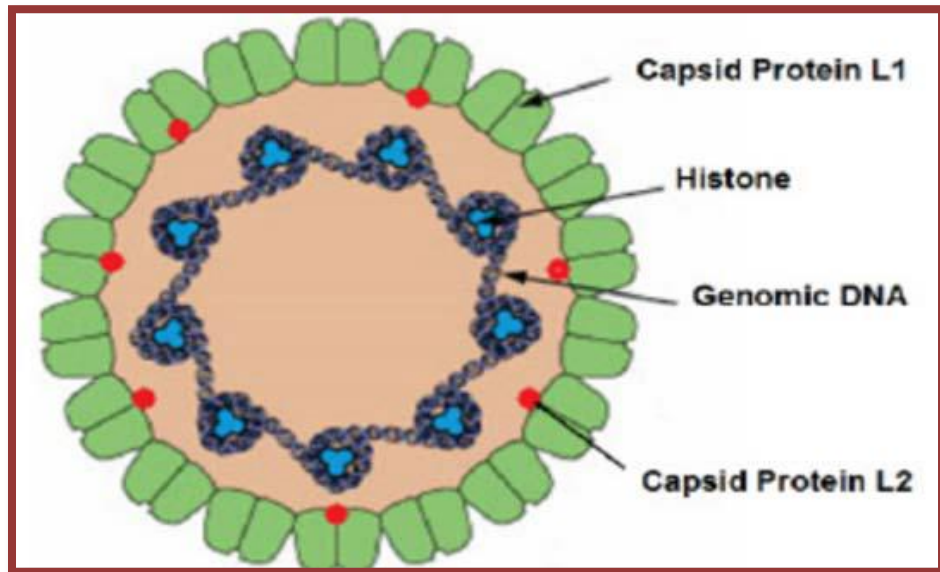


Figure01: Structure du papillomavirus (Farne A, 2019)

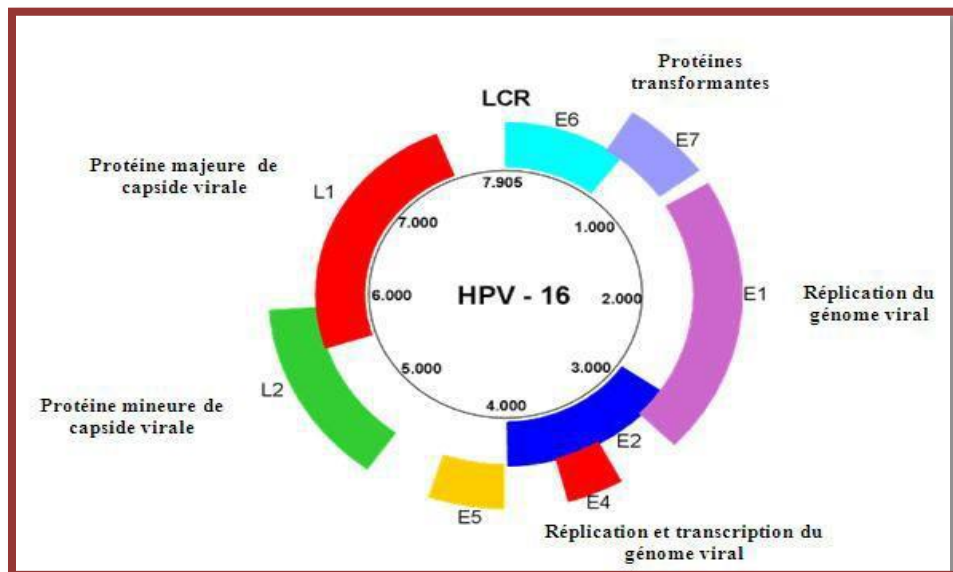


Figure2 : Représentation schématisique du génome de HPV

(Howley et Lowy, 2007)

I.1.2.2. Cycle de réplication

Les HPV pénètrent les épithéliums cutanés ou muqueux à la faveur de microlésions et infectent les cellules basales, siège du renouvellement permanent de l'épithélium. Le cycle de multiplication dépend de l'état de différenciation de la cellule (Figure3). Après fixation du virus à des récepteurs cellulaires, il y a internalisation du virus. La multiplication virale est étroitement corrélée à la différenciation cellulaire. Au

niveau des cellules basales, seuls les gènes précoces sont exprimés. Lors de l'ascension des cellules vers la couche superficielle de l'épithélium, la réplication virale s'intensifie. Celle-ci est secondaire à la liaison d'un complexe E1/E2 au niveau du site ORI. Les autres protéines telles que les ADN polymérase/primase, sont fournies par la cellule hôte. Les protéines de capsid L1 et L2 qui sont exprimées tardivement permettent l'encapsidation du génome et la production de virions, lesquels n'étant pas lytiques, sont éliminés par les cellules en voie de desquamation. Il est important de souligner que les gènes E6-E7 ne sont plus exprimés dans les cellules différenciées, car ils sont contrôlés négativement par la protéine E2 (action trans-inhibitrice de E2).

Dans un certain nombre de cas, l'infection reste latente, capable sous l'influence de certains facteurs endogènes ou exogènes (immunodépression locale ou générale) d'évoluer vers une infection productive. Les mécanismes de cette latence ne sont pas encore élucidés (Figure 4) (Chow et Bboker ,1994).

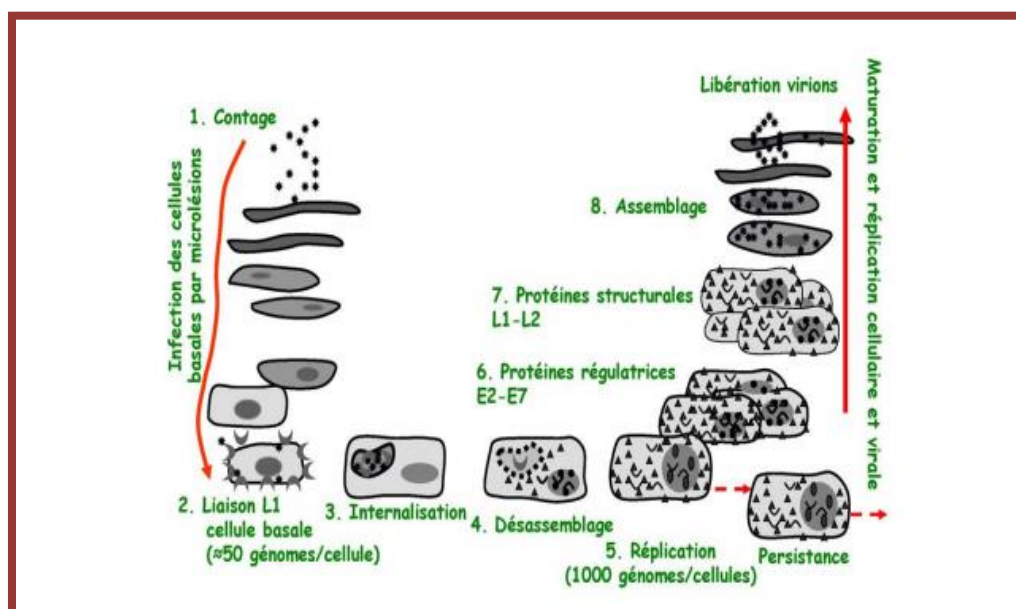


Figure 03 : Cycle cellulaire des Papillomavirus (Chow et Bboker,1994)

I.1.3. Pathogénicité et le pouvoir oncogène

I.1.3.1. Pathogénicité

Les lésions induites par les HPV sont multiples et dépendent à la fois de l'épithélium cible et du génotype d'HPV impliqué (Tableau 05).

Tableau 05 : Lésions causées par HPV (Alain et Hantz, 2010)

Localisation	Lésions	Types viraux
Peau	Verrues plantaires	1, 2, 3, 4, 7, 10, 57, 60, 63. 24 et 49 chez les immunodéprimés
	Epidermo dysplasies verruciformes	5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 46, 47, 50
Muqueuse génitale	Carcinome du col utérin	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68
	Lésions dysplasiques	6, 11, 30, 40, 42, 43, 44, 56, 57, 58, 61, 62, 66
	Condylome acuminé	6, 11
	Tumeur de Buschke-Lowenstein	6, 11, 54
	Maladie de Bowen	16, 34
Muqueuse oro-pharyngée	Hyperplasie épithéliale focale	13, 32
	Papillomatose orale floride	6, 11, 16
Muqueuse laryngée	Papillomes laryngés	6, 11, 32

I.1.3.2. Le pouvoir oncogène

Le pouvoir oncogène des HPV oncogènes repose essentiellement sur deux oncoprotéines virales possédant des propriétés transformant : E6 et E7, sont capables d'interagir avec les produits des gènes suppresseurs de tumeur p53 et pRB. Le mode d'action d'E6 et d'E7 est en réalité plus complexe, Capables d'établir la persistance virale, indispensable au développement d'un cancer, elles interagissent avec de nombreuses protéines régulant le cycle cellulaire et la stabilité génétique de la cellule. Elles interfèrent également avec le système immunitaire en diminuant la réponse cytotoxique et la réponse interféron. Si le type viral est déterminant, le terrain génétique de l'hôte est également un facteur impliqué dans la persistance virale et la cancérogenèse, et les travaux les plus récents suggèrent l'existence de « barrières génétiques » contre l'infection par les HPV. Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection (Alain et Hantz, 2010)

I.2. L'appareil Génital féminin

I.2 .1. Anatomie

L'appareil génital féminin comprend la vulve, le vagin, l'utérus, les trompes utérines et les ovaires (Figure 04) (Bouhadeh et *al.* 2016).

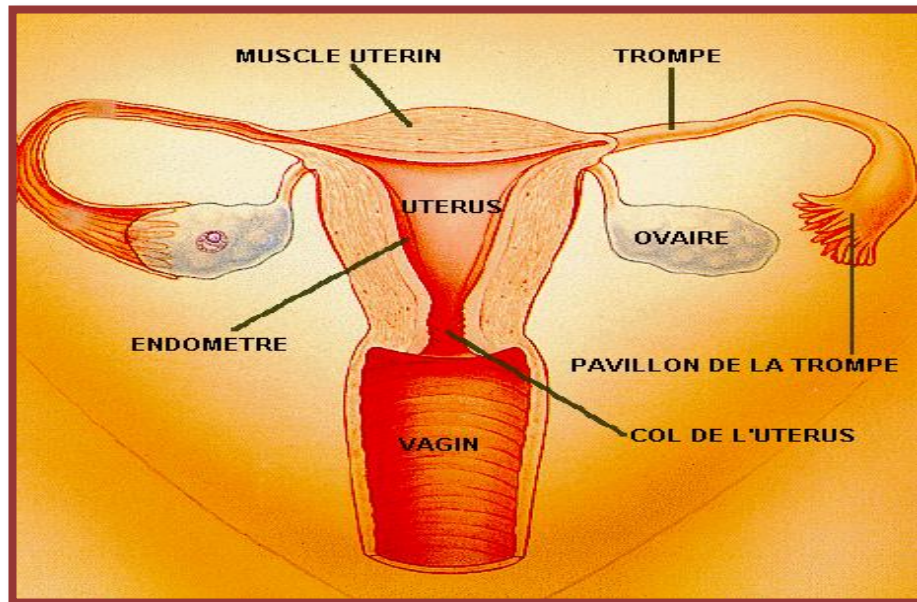


Figure4 : Appareil génital de la femme (Bouhaded et *al.* 2016)

I.2.1.1. La vulve

La vulve comporte les grandes lèvres, le mont de vénus, les petites lèvres, le vestibule, les glandes, un tissu érectile, comprenant le clitoris et les bulbes vestibulaires :

- Le mont de Vénus est une saillie cutanée, médiane, située à la partie antérieure de la vulve.
- Les grandes lèvres sont deux replis cutanés allongés d'avant en arrière.
- Les petites lèvres sont deux replis cutanés riches en glandes sébacées, fibres élastiques et vaisseaux sanguins. Elles se rejoignent en avant au niveau du clitoris et en arrière pour former la commissure postérieure.
- Le vestibule est une dépression limitée en avant par le clitoris, latéralement par les petites lèvres et postérieurement par la commissure postérieure. Il est occupé par les orifices de l'urètre et du vagin.
- Les glandes muqueuses de Bartholin sont annexées à la vulve.
- Les glandes para-urétrales ou glandes de Skène sont situées de part et d'autres du méaturétral.
- Les vaisseaux sanguins proviennent des vaisseaux honteux externes et internes ; les vaisseaux lymphatiques se terminent dans les ganglions inguinaux (Gompel et *al.* 1996).

I.2.1.2. Le vagin

Le vagin est une cavité musculo-membraneuse située entre la vessie et l'uretère en avant, et le rectum en arrière (Kamina et *al.* 2003). Le vagin est un viscère pelvi-péritonéal, qui compte 2 faces, antérieure et postérieure, 2 bords latéraux, et 2 extrémités, le fornix

vaginal, cul-de-sac annulaire au fond du vagin, et l'orifice vaginal. Ses dimensions et son calibre sont très variables puisqu'il s'agit d'un organe musculo-membraneux, élastique et compliant, soumis à de nombreuses déformations, notamment lors de l'acte sexuel, lors des menstruations, lors de la pose de tampons hygiéniques intra-vaginaux ou d'une contraception locale intra-vaginale, lors d'un accouchement par voie basse. Sa longueur moyenne est de 8 cm pour la paroi antérieure et de 10 cm pour la paroi postérieure. Sa surface interne est représentée par des plis transversaux et une colonne longitudinale médiane sur chaque paroi. C'est l'organe de copulation (Lejeune J, 2011).

I.2.1.3. Utérus

C'est un muscle ayant la forme d'un cône tronqué dont le sommet est inférieur. Il comporte :

- une partie supérieure, le corps, partie haute renflée, ouverte au niveau des deux cornes utérines par les deux minuscules orifices des trompes.
- une partie inférieure le col faisant saillie dans le fond vaginal. C'est la partie du col explorable cliniquement, bien visible au colposcope

L'utérus est creusé d'une cavité aplatie d'avant en arrière. Un étranglement, appelé isthme, divise la cavité en deux parties : le corps et le col. Au niveau du corps la cavité est triangulaire et ses deux parois, antérieure et postérieure, sont accolées.

La longueur de la cavité utérine est de 5.5 cm chez la nullipare et de 6 à 6.5 cm chez la multipare (Bouhadeh et *al.* 2016).

Le Col de l'utérus :

Le col de l'utérus correspond au tiers inférieur de l'utérus. Chez une femme en âge de procréer qui n'est pas enceinte, il mesure environ 3 cm de long pour 2,5 cm de diamètre. (OMS, 2017)

Grâce à sa muqueuse endo-cervicale, le col de l'utérus produit en permanence du mucus appelé glaire cervicale. Ce liquide permet au col d'assurer ses fonctions de lubrifiant du vagin, de barrière anti-infectieuse et son rôle majeur dans la reproduction.

Le col de l'utérus fait la jonction entre le vagin et l'utérus. Il se compose de deux parties distinctes qui sont : l'endocol ou canal endocervical dans sa partie haute et l'exocol dans sa partie basse, visible à l'œil nu lors d'un examen gynécologique. Une zone de transformation fait la jonction entre ces deux parties (INC, 2017).

I.2.1.4. Les Trompes utérine ou les Trompes de Fallope

Les trompes font partie des annexes de l'utérus, elles sont situées de part et d'autre de celui-ci. Anatomiquement, il s'agit d'un conduit musculo-membraneux, pair et symétrique abouché au niveau de chaque corne utérine. La trompe est située dans le mésosalpinx, mesure 10 à 12 cm de long, et compte 4 parties distinctes : la partie utérine, la portion isthmique, la plus longue, l'ampoule tubaire et l'infundibulum tubaire (Kamina et *al.* 2003).

I.2.1.5. Ovaires

Ils constituent une partie des annexes de l'utérus. L'ovaire est une glande sexuelle paire, de forme ovale, à la surface mamelonnée, de couleur blanchâtre, contrastant avec les organes de voisinage, de couleur rosée. En moyenne, l'ovaire fait 4 cm de long, 2 cm de large et 1 cm d'épaisseur (Kamina et *al.* 2003), mais ses dimensions varient selon l'âge, le statut hormonal et le cycle menstruel (Lejeune J, 2011).

I.2.2. Cytologie

Les éléments cellulaires présents dans le Frottis cervico-Utérin (FCU) sont les suivants :

I.2.2.1. Cellules basales

Elles ne sont pas présentes normalement dans le frottis. Elles ne se retrouvent quand cas d'érosion du col ou lorsque le prélèvement a été vigoureux. En effet, même dans l'atrophie vaginale elles sont surmontées par quelques assises de cellules parabasales. Ces cellules sont les plus petites, rondes ou ovalaires à cytoplasme cyanophile foncé et à noyau rond, volumineux (Figure05) (Bouhadeef et *al.* 2016).

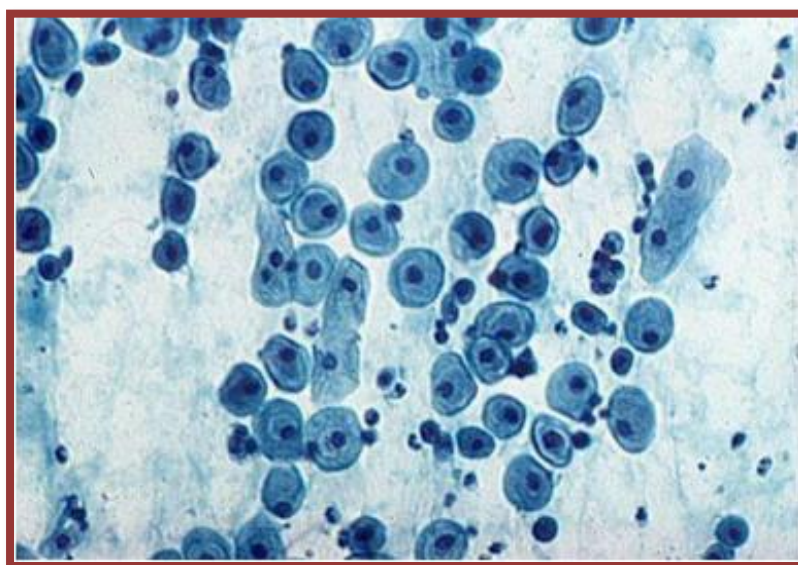


Figure 05 : Les Cellules basales (Bouhadeef et *al.*2016)

I.2.2.2. Cellules parabasales

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

I.2.2.3. Cellules intermédiaires

Sont des cellules de taille moyenne de forme polyédrique à cytoplasme cyanophile et noyau vésiculaire (Figure 06 et 07).

La grande abondance du glycogène au cours de la grossesse confère à la cellule un aspect particulier auquel on a donné le nom de cellules naviculaires. Les organites cytoplasmiques sont refoulés contre la membrane cellulaire créant une fausse impression d'épaississement de cette membrane.

L'abondance des désossâmes dans les couches intermédiaires explique leur mode de desquamation en placards. Il faut également noter le plissement du cytoplasme (Bouhadeh et *al.*2016).

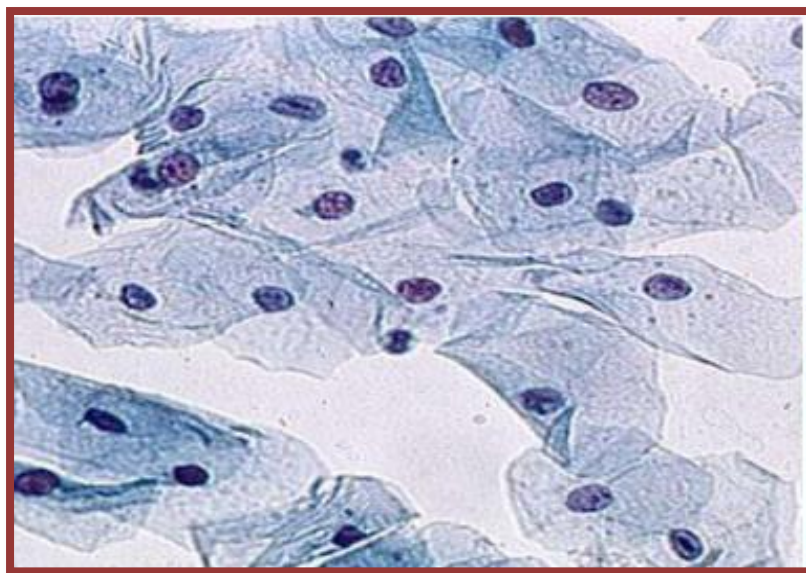


Figure 06 : Les Cellules intermédiaires (Bouhadeh et *al.*2016)



Figure07: Les Cellules intermédiaires (Bouhaded et *al.*2016)

I.2.2.4. Cellules superficielles

Ce sont des cellules de grande taille, d'aspect polyédrique, à contour bien limité, à noyau pycnotique noir ou violet, à cytoplasme clair, transparent, éosinophile ou cyanophile. Ces affinités tinctoriales varient suivant le degré de maturation de la cellule. Elle desquame en placards ou sous forme isolée (Figure 08).

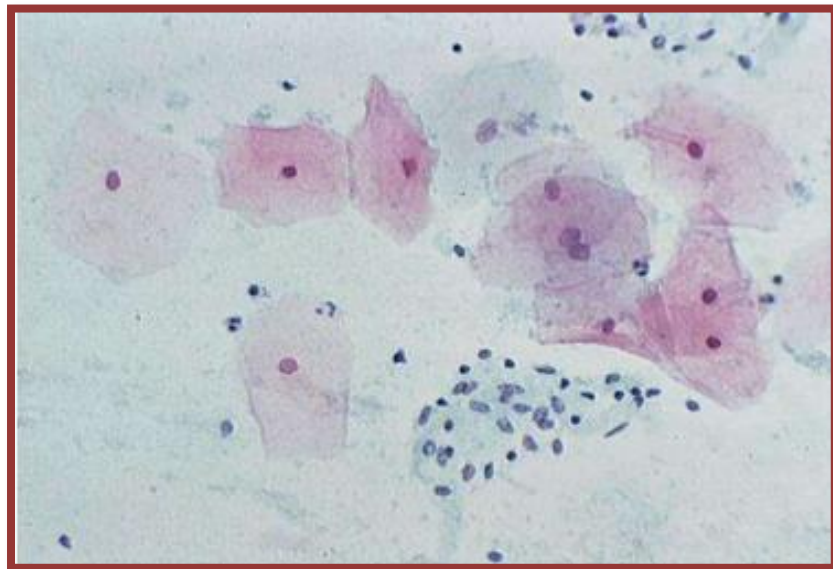


Figure 08 : Les Cellules superficielles et intermédiaires de l'exocol
(Bouhafed et *al.*,2016)

I.2.2.5. Cellules endocervicales

Ces cellules desquament isolément ou en placards. Elles sont nombreuses dans les grattages de l'endocol ou de l'exocol (en cas d'ectropion) (Figure 09).

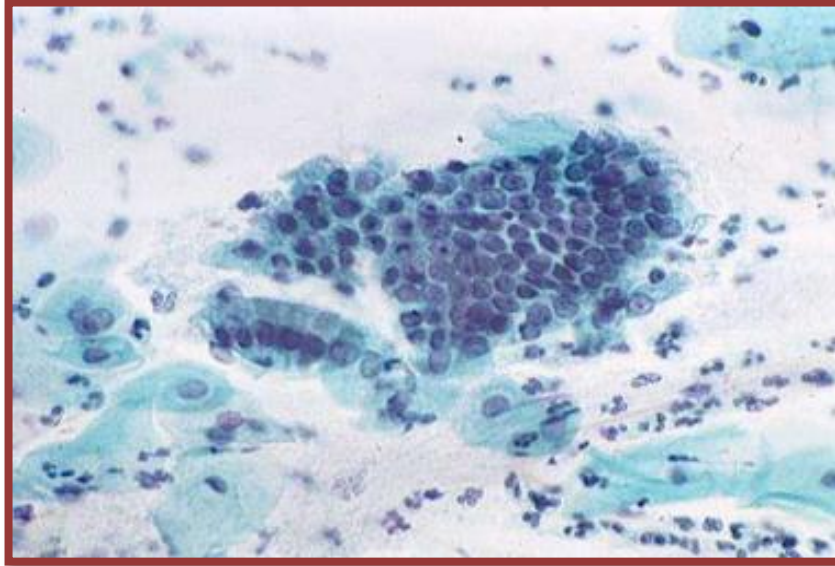


Figure09 : Cellules de l'endocol en « nid d'abeilles » et Cellules Cylindriques « en palissadique» (Bouhadef et *al.*2016)

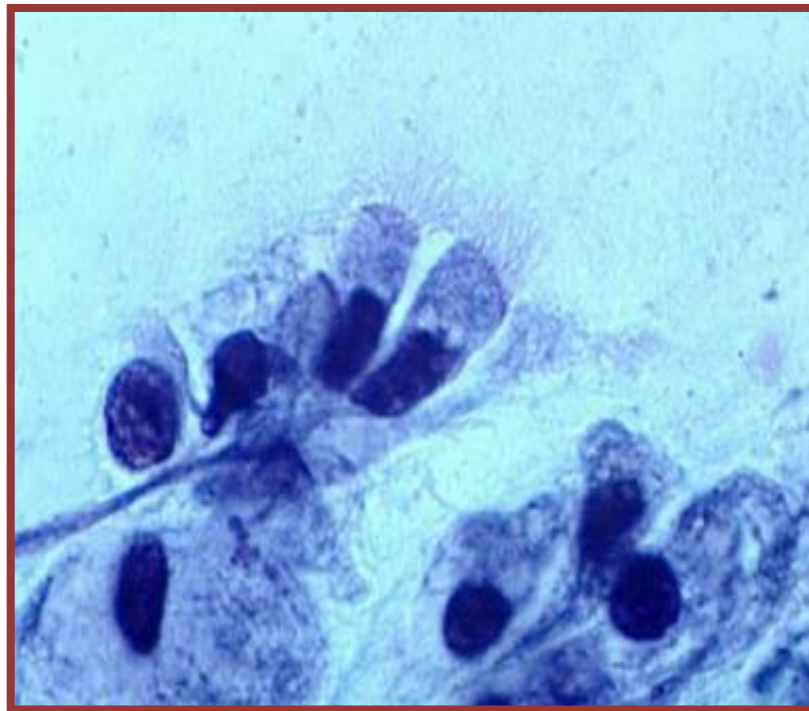


Figure 10 : Cellules Cylindriques ciliées de l'endocol
(Bouhadef et *al.*2016)

I.2.2.6. Les éléments cellulaires extraépithéliaux

- Cellules conjonctives du stroma: Parfois, il existe des placards de petites cellules à noyaux arrondis ou allongés, à chromatine peu apparente, entourés d'un cytoplasme abondant, très cyanophile, aux limites mal visibles. Ces cellules dont la taille est inférieure à celle des cellules épithéliales des muqueuses proviennent du chorion sous-jacent. Une érosion explique leur présence (Bouhadef et *al.*2016).

- Histiocytes : En principe, absents après le 10^{ème} jour du cycle. Leur taille est supérieure à celle d'un leucocyte, leur noyau est souvent réniforme. Leur cytoplasme est pâle, cyanophile, spumeux ou vacuolisé.
- Polynucléaires: Il est rare qu'un FCU ne contienne pas quelques polynucléaires. Leur nombre augmente au moment de la phase menstruelle, dans les états d'atrophie de la muqueuse, dans les infections, les tumeurs, particulièrement en présence de nécrose.
- Lymphocytes : Ils sont présents dans les inflammations chroniques.
- Hématies : normalement présentes dans la phase menstruelle, les hématies sont retrouvées en plus ou moins grand nombre, dans des situations pathologiques: Infections ; Erosions et ectropions muqueux ; Polypes cervicaux ou endométriaux ; Tumeurs génitales ; et Etats post radiothérapeutique (Bouhadev et *al.* 2016).

I.2.3.Histologie

I.2.3.1. Epithélium Malpighien ou pavimenteux stratifié kératinisé

Il constitue l'épithélium cutané qui tapisse les grandes lèvres et la vulve. Il est riche en glandes sudoripares, en glandes sébacées et en follicules pileux (Boutade et *al.* 2016).

I.2.3.2.Epithélium Malpighien ou pavimenteux stratifié non kératinisé

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

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

B. Couche parabasale : constituée de 2 à 3 assises de cellules, de 20 à 25 μ de diamètre, rondes ou ovalaires, avec un noyau rond.

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

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

D. 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 .

E. Le chorion : sous la membrane basale, comporte de nombreux vaisseaux dans un tissu conjonctif. Il s'agit d'un tissu nourricier et de soutien (Bouhadeh et *al.*2016).

I.2.3.3. Epithélium cylindrique endocervical

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

- vues par leur pôle apical, un aspect « d'alvéoles de la cire d'abeille »
- vues par leurs faces latérales, une disposition « palissadique ». Les cellules sont cyanophiles et présentent parfois une bordure ciliée.

Ces cellules élaborent une sécrétion muqueuse qui constitue la glaire cervicale. Les cellules de réserve : à la base de l'épithélium, il existe des cellules de petite taille, intercalées entre les cellules cylindriques et appelées cellules de réserve. Elles peuvent se différencier en éléments cylindriques ou en cellules malpighiennes (Bouhadeh et *al.* 2016).

I.2.3.4. Zone de jonction

C'est la zone de transition pavimento-cylindrique et correspond à la frontière entre les deux épithéliums. Cette transition se fait de manière abrupte et 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 cylindrique glandulaire par un épithélium malpighien d'architecture normale. 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 (Gompel et Koss, 1996).

I.2.3.5. La muqueuse endométriale

Cette muqueuse est bordée en surface par un épithélium cylindrique unistratifié. L'aspect de ces cellules varie selon la nature du prélèvement :

- **Dans les frottis cervico-Utérin :** Les cellules endométriales se rencontrent surtout du 1^{er} au 10^{ème} jour du cycle ; après cette date et après la ménopause leur présence est pathologique.

Ces cellules sont soit isolées ou en placards, elles sont de petite taille (15 à 20 μ de hauteur), à noyau arrondi, à chromatine finement granuleuse. Le cytoplasme est cyanophile, avec pour certaines cellules la présence d'une bordure ciliée (Gompel et Koss, 1996).

- **L'aspiration ou le grattage endométrial :** Les cellules sont plus nombreuses, mieux conservées. Après la ménopause les aspirations sont pauvres en cellules ; si le prélèvement est riche en cellules il faut suspecter une hyperplasie ou un carcinome (Bouhadeh et *al.* 2016).

**Epidémiologie et Oncologie
du cancer de col Utérin**

II. Epidémiologie et oncologie du cancer de col utérin

II.1. Epidémiologie descriptive

Le cancer du col de l'utérus est une maladie des cellules de la muqueuse du col de l'utérus, autrement dit du tissu qui le recouvre. Il se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique. Cette transformation, d'origine infectieuse à évolution lente, met en moyenne entre 10 à 15 ans à se développer après une infection par certains papillomavirus humaine oncogène sexuellement transmissible (HAS, 2010). 80 à 90% sont des carcinomes épidermoïdes développés à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol, et 10 à 20% sont des adénocarcinomes développés à partir de l'épithélium cylindrique qui recouvre le canal endocervical. d'autres formes histologiques très rares telles que sarcomes, mélanomes, lymphomes, tumeurs secondaires (Djeboua et Bentriha, 2015).

Bien que le cancer du col de l'utérus soit une maladie qui peut être en grande partie évitée, il représente dans le monde l'une des principales causes de décès par cancer chez la femme. La plupart de ces décès surviennent dans les pays à revenu faible ou moyen. La principale cause des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus est une infection persistante ou chronique par un ou plusieurs types de HPV à haut risque (ou oncogéniques).

L'infection à HPV est l'infection la plus couramment acquise au cours des relations sexuelles ; elle survient généralement au début de la vie sexuelle. Chez la plupart des femmes et des hommes infectés par le HPV, cette infection disparaît spontanément. Chez les femmes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le risque de présenter une infection à HPV persistante à un jeune âge est plus élevé ; ces femmes présentent également un risque plus élevé de développer un cancer à un jeune âge.

Les programmes de lutte contre le cancer du col de l'utérus sont élaborés et conçus pour diminuer l'incidence de ce cancer ainsi que la morbidité et la mortalité associées à cette maladie. La détection précoce, par un dépistage réalisé chez l'ensemble des femmes appartenant à la tranche d'âge cible, suivie par un traitement des lésions précancéreuses qui ont été détectées permet de prévenir la majorité des cas de cancer du col de l'utérus.

Chaque femme depuis les premiers rapports sexuels, doit impérativement faire un frottis du col utérin, car il permet de dépister un éventuel cancer du col de l'utérus à un stade

précoce (lésions précancéreuses) où un traitement efficace peut être mis en œuvre avec une guérison de 100%.

Pour que la prévention du cancer du col de l'utérus soit efficace, les femmes chez qui le résultat du dépistage s'avère positif doivent recevoir un traitement efficace (Nathalie et O'Neal Eckert, 2017)

Le pic d'incidence de l'infection à HPV se situe entre 15 et 25 ans. Les lésions précancéreuses se développent en moyenne cinq ans après l'infection. Le Cancer col se développe en moyenne dix à quinze ans après une infection persistante par un HPV. C'est à 40 ans que se situe le pic d'incidence, avec un âge médian de découverte de 51 ans (Nicolas D, 2008).

II.2. Répartition géographique du Cancer de Col Utérin

Il y avait environ 570 000 de nouveaux cas de cancer du col de l'utérus et à 266 000 le nombre de décès dans le monde en 2018. Il est le deuxième cancer le plus souvent diagnostiqué et la troisième principale cause du décès par cancer chez les femmes dans les pays moins développés. Cette maladie présente les taux d'incidence les plus élevés en Afrique subsaharienne, en Amérique latine, dans les Caraïbes et en Mélanésie. Cependant, elle est la plus faible en Asie de l'Ouest, en Australie, en Nouvelle-Zélande et l'Amérique du Nord. Près de 90% des décès par cancer du col utérin est produit dans les pays les moins développés : 60 100 décès en Afrique, 28 600 en Amérique latine et dans les Caraïbes, et 144 400 en Asie. L'Inde, le deuxième pays le plus peuplé du monde, a représenté avec 67 500 décès un pourcentage de 25% des décès par cancer du col utérin (Ferlay et al. 2012 ; Jesus et Callet, 2016 ; INSP 2020)

Près de 3.000 nouvelles femmes sont touchées chaque année en France par le Cancer de col: 2.840 en 2017. il représente 0.8 % de l'ensemble des cancers incidents et se situe par sa fréquence au 12^{ème} rang des cancers féminins (soit 1.7 % des cancers chez la femme), responsable de 1.080 décès en 2017 en France, 10^{ème} cause de mortalité par cancer chez la femme en France. Chaque jour, en France, huit femmes sont confrontées au diagnostic de Cancer de col et trois en décèdent (Jeannin-Ligier et al. 2017)

Si en France l'incidence de ce cancer est relativement faible et diminue de façon importante depuis les années 1980 avec les moyens développés, elle reste beaucoup plus

élevée en Afrique, Amérique du Sud et Asie. Dans le monde, il se situe au premier rang en termes de mortalité et au deuxième rang des cancers en termes d'incidence dans la population féminine. En effet, le Cancer col sont plus communs dans les régions où les causes infectieuses sont plus prévalent (Nicolas Duport, 2008).

Au Québec, la population visée par le dépistage représente toute femme active sexuellement ou qui l'a été dans le passé. L'âge recommandé pour amorcer le dépistage est défini à 21 ans, avec un intervalle recommandé entre les tests de dépistage de deux à trois ans. Chez les femmes qui ont eu des tests de dépistage régulièrement, celui-ci peut cesser à 65 ans si les résultats des deux derniers tests effectués au cours des dix années précédentes sont négatifs.

Au Danemark, l'impact d'un programme de vaccination a été évalué. Ce dernier a été réalisé en vie réelle auprès d'une population de près de 400.000 danoises, dont 62 % avaient été vaccinées. Il a été débuté chez les jeunes filles de 12 ans en janvier 2009, et deux programmes de rattrapage ont ciblé les 13-15 ans en 2008, puis les jeunes femmes jusqu'à 27 ans en 2012. La vaccination a intégralement été prise en charge. La couverture vaccinale a été excellente : 80 % des jeunes filles âgées de 12 à 15 ans ont reçu un schéma vaccinal complet. En rattrapage (19 à 27 ans), six jeunes femmes sur dix ont bénéficié de la vaccination. L'auteur principal de l'étude, Birgitte Baldur-Felskov (Danish Cancer Society Research Center), a observé que les FCU anormaux étaient deux fois plus nombreux chez les jeunes filles non vaccinées. De plus, elle a montré un effet protecteur de la vaccination contre les atteintes lésionnelles précurseur du Cancer col. Ainsi, une diminution de 73 % de l'ensemble des lésions cervicales précancéreuses a été constatée chez les jeunes filles vaccinées nées en 1993-1994.

L'Australie estime que d'ici vingt ans le Cancer de col pourrait être éradiqué, conclusion obtenue à la suite d'une étude épidémiologique pilote financée par le département de la santé australien. Elle révèle que la proportion des femmes âgées de 18 à 24 ans porteuses des deux principaux types de virus responsables de la maladie a chuté de 23 % à 1 % entre 2005 et 2015. Ceci est le résultat d'une campagne de vaccination scolaire gratuite lancée en 2007 auprès des jeunes filles de 12-13 ans et depuis 2013 auprès des garçons dans les collèges. Avec une couverture vaccinale qui atteint maintenant 80 % des Australiennes et 75 % des Australiens de 15 ans, la circulation du virus, et donc tout nouveau risque d'infection et

de Cancer de col, devrait cesser selon les modélisations épidémiologiques réalisées (HAS, 2015)

En Algérie, le cancer du col de l'utérus arrive en deuxième position après celui du sein en matière de prévalence. Ce constat est la triste conclusion à laquelle sont parvenus les participants à la journée de formation continue sur cette maladie, organisée à Alger par la Société Algérienne d'Oncologie Médicale (SAOM). D'après le Dr Boudriche, exerçant à l'hôpital de Zéralda, « Quatre femmes décèdent chaque jour dans notre pays du cancer du col de l'utérus » (Djeboua et Bentriha, 2015). Il a ajouté que 3 000 nouveaux cas sont enregistrés chaque année. Selon d'autres sources, la prévalence de ce cancer féminin serait de 9 algériennes sur 100 000, soit 1 600 nouveaux cas par an. Dans une étude publiée en 2010 dans une revue internationale spécialisée sur le cancer, l'Algérie figure parmi les pays à prévalence moyenne du cancer du col de l'utérus. Les oncologues et gynécologues s'accordent toutefois à dire que 80 à 90% des cas consultent à un stade très avancé de la pathologie. (Djeboua et Bentriha, 2015)

II.3. Le programme National de dépistage du Cancer de Col Utérin

Le cancer du col est souvent diagnostiqué à des stades avancés d'où l'importance du dépistage qui seul permet la réduction de l'incidence des stades invasifs et un traitement efficace surtout en cas de lésions précancéreuses.

L'Algérie a opté en 1997 pour la mise en œuvre d'un plan national de dépistage du cancer du col utérin par cytodiagnostics, en coopération avec l'OMS (Organisation Mondiale de la santé) et le FNUAP (Fonds des Nations Unies pour la population) en assurant notamment une formation annuelle de screeners et de colposcopistes au niveau du laboratoire de Référence de Cytodiagnostic de l'INSP. La stratégie nationale, adoptée en 2001, a impliqué notamment l'intégration du dépistage dans les structures sanitaires de base, permettant ainsi l'ouverture d'unités de dépistage réparties sur les 48 wilayas. L'action entamée en 2001 a été évaluée de manière objective en 2014 a permis de constater que les résultats ne sont pas à la hauteur des objectifs fixés, ceci à cause d'insuffisances et de dysfonctionnements qui devraient être corrigés par une couverture plus adéquate du dépistage par cytologie conventionnelle traditionnelle et aussi en partie grâce à l'introduction de nouvelles techniques de dépistage plus modernes mondialement reconnues. Par ailleurs le recours à des établissements centralisés experts serait d'un grand intérêt par le volume important d'examen

effectués, l'encadrement hautement qualité bien sélectionné, le contrôle de qualité organisé et la gestion informatisée des dossiers (MSPRH, 2014)

II.3.1. Les Objectifs du programme national

II.3.1.1. L'objectif principal

- Contribuer à l'amélioration des indicateurs de santé de la reproduction, par la réduction de la mortalité féminine liée aux cancers du col et à l'incidence des formes infiltrantes (INSP, 2014).

II.3.1.2. Les objectifs intermédiaires

- Estimer l'incidence annuelle des lésions précurseurs et des cancers du col utérin.
- Etablir le profil épidémiologique des états néoplasiques.
- Reclassez et établir la fréquence relative des différents types de lésions précancéreuses du col utérin selon les systèmes de classification admis (Bethesda) (INSP, 2014).

II.3.2. La population cible

Les femmes âgées de 25 ans révolus selon au rythme suivant :

- 1^{er} frottis : à 25 ans après 1 an du mariage
- 2^{ème} frottis : 1 an après
- 3^{ème} frottis : 5 ans après si le 2^{ème} frottis est normal ; si anomalie, se conformer au protocole de prise en charge des frottis anormaux.

Il est bien entendu que ce programme **n'exclut pas** le dépistage individuel à la demande (INSP, 2014).

II.4. La transmission, les signes et les symptômes de l'infection à l'HPV

II.4.1. Transmission

Les virus HPV sont des virus nus donc résistants dans l'environnement. On ne peut donc pas exclure une contamination liée aux objets, eaux souillées et verrues cutanées. Cependant, cette voie ne représente pas le mode principal de transmission. Ce sont des virus exclusivement humains, transmis par contact direct entre individus.

La transmission d'origine sexuelle est la plus fréquente (génitale, anale, oropharyngée). Autant de femmes que d'hommes sont atteints ; mais les symptômes se manifestent majoritairement chez les femmes (malgré une apparition croissante des cancers anaux et oropharyngés chez l'homme). L'infection par l'HPV peut être silencieuse pendant plusieurs années; par conséquent, le diagnostic sera ainsi retardé et la transmission ne sera pas freinée.

On estime que chaque année 357 millions de personnes contractent l'une des quatre infections sexuellement transmissibles (IST) suivantes :Chlamydie (131 millions), Gonorrhée (78 millions), Syphilis (5,6 millions) ou Trichomonas (143 millions). Plus de 500 millions de personnes vivent avec une infection due au virus de l'herpès. En ce qui concerne l'HPV, plus de 290 millions de femmes sont touchées, ce qui en fait l'une des IST le plus courantes (OMS,2017).

L'infection par l'HPV se déroule en plusieurs étapes. Tout d'abord, une infection transitoire a lieu sans donner de signe clinique (porteur sain). Puis, deux possibilités se présentent : soit le virus est éliminé (phénomène de clairance) et le patient est immunisé contre le génotype ; soit le virus persiste dans l'organisme pendant plus de 2 ans et l'infection par HPV est confirmée. La phase de clairance du virus HPV est rapide et fréquente : 70% des virus sont éliminés en 1 an et 90% en 2 ans (Baseman et Koutsky,2005).

II.4.2. Les Signe et les Symptômes

À un stade précoce, un cancer du col de l'utérus se développe souvent sans provoquer de symptôme particulier, c'est la raison pour laquelle un suivi gynécologique et des frottis réguliers sont indispensables pour détecter de façon précoce le cancer. Certains symptômes peuvent néanmoins apparaître comme:

- des saignements après les rapports sexuels,
- des saignements en dehors des périodes de règles,
- des douleurs pendant les rapports sexuels,
- des pertes blanches,
- des douleurs dans la zone pelvienne, une gêne pour uriner, une tension douloureuse avec une envie pressante et continuelle d'aller à la selle (ténesme),
- des douleurs lombaires.

Ces symptômes ne sont pas spécifiques d'un cancer du col de l'utérus et peuvent avoir d'autres causes. Il est important de les signaler au médecin traitant afin qu'il en détermine l'origine (HAS, 2010).

Tableau 06 : Symptômes du cancer invasif (Nathalie et al. ,2017)

Précoces	Pertes vaginales, parfois nauséabondes Saignement irrégulier (de tout type) pendant la période reproductive Traces de sang (microrragie) ou saignement après un rapport sexuel quel que soit l'âge de la femme, même chez les jeunes femmes Traces de sang (microrragie) ou saignements post-ménopause En cas de saignement péri-ménopausique anormal, il faut toujours envisager la possibilité d'un cancer du col, surtout si le saignement persiste en dépit d'un traitement approprié
Tardifs	Fréquentes et urgentes envies d'uriner Douleurs dorsales (pouvant être fortes) Douleurs abdominales basses (pelviennes) Perte de poids Diminution du volume urinaire (obstruction des uretères ou insuffisance rénale) Incontinence urinaire ou fécale par le vagin (présence d'une fistule) Œdème des membres inférieurs Difficultés à respirer (dyspnée) (provoquée par l'anémie ou, plus rarement, par des métastases pulmonaires ou un épanchement pleural)

II.6. Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus

Le cancer invasif du col de l'utérus est une pathologie d'étiologie virale, qui met en général plus d'une dizaine d'année à se développer, depuis la primo-infection par un papillomavirus oncogène à tropisme génital en passant par les différents grades de lésions histologiques précancéreuses traduisant la persistance de l'infection jusqu'au cancer invasif (Figure 11).

Pour chaque grade de lésion cervicale précancéreuse (CIN1, CIN2 ou CIN 3), il existe une probabilité de régression vers un épithélium normal, et une probabilité de persistance ou de progression vers un stade plus avancé. La lenteur avec laquelle une dysplasie légère évolue jusqu'au stade de carcinome fait du cancer du col une maladie relativement facile à prévenir et justifie donc son dépistage (Beaudin et al. 2015).

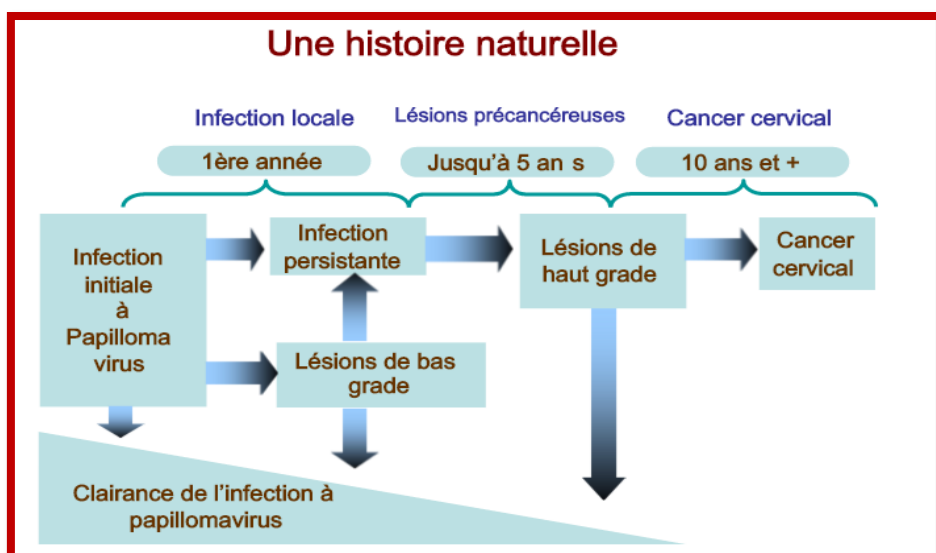


Figure11: Histoire naturelle du cancer du col (Beaudin et al. 2015)

Le potentiel évolutif de ces lésions est fonction du grade. Une revue reprenant les résultats de 73 études prospectives montre les probabilités de progression, de persistance et de régression des entités histologiques CIN1, CIN2 et CIN3 évaluées à 24 mois (Ostör AG,1993)

Ainsi les lésions de bas grade (CIN1) montrent une fréquence de régression élevée et une fréquence de progression vers une CIN plus sévère ou un cancer faible. En revanche, les lésions de haut grade (CIN2 et CIN3) régressent à un degré moindre alors que la progression vers un carcinome invasif est élevée (Rappilard A. 2010).

II.7. Les facteurs de risque de cancer de col utérin

Les Papillomavirus Humain (HPV) représentent aujourd'hui le meilleur exemple de virus oncogène chez l'homme. En effet plus de 92 % des carcinomes du col utérin dans le monde sont dus à un HPV oncogène (types 16, 18, ...).

Ce facteur de risque principal explique pourquoi la vaccination contre le HPV pourrait être la stratégie préventive dans le cancer du col.

Le caractère sexuellement transmissible de l'infection HPV est évident comme en témoignent:

- La fréquence de lésions multifocales (vulvo-vaginales, cervicales), l'une faisant rechercher l'autre. Il est à noter que les tissus adjacents (vagin, vulve) sont infectés par l'HPV aussi fréquemment que le col, mais l'évolution vers un cancer y est extrêmement rare.
- La fréquence de l'atteinte du partenaire (dans 53-74 %).

D'autres modes de contamination (mauvaise hygiène, sauna, piscine, hammam, ...) existent; il semblerait que des consultations ne respectant pas les normes de stérilisation du matériel pourraient être à l'origine de la " flambée de cette infection..).

D'autres facteurs de risque sont liés à l'activité sexuelle (qui favorise l'infection à HPV) : âge précoce aux premiers rapports sexuels, partenaires multiples âge plus bas pour la 1ère grossesse, multiparité (au delà de 3 enfants).

D'autres cofacteurs associés aux HPV sont importants à noter, Le virus Herpes Simplex type2 (HSV2) pourrait jouer un rôle initiateur

Les antécédents d'infections cervico-vaginales et d'avortements répétés; l'association infection HPV et Chlamydia est 3 fois supérieure chez les patientes qui développent un carcinome.

Le rôle du tabac dans la carcinogenèse cervicale est aujourd'hui bien établi. Le risque relatif après correction des autres facteurs est évalué de 1,5 à 12 selon les auteurs, en fonction de la quantité et de la durée d'imprégnation tabagique. Il s'agit d'une action directe du tabac par immunodépression locale, en particulier au niveau des cellules de Langerhans (cellules présentatrices d'antigène).

Les infections à HPV et les cancers sont plus fréquents chez les immuno-déprimés : transplantées et patientes atteintes du SIDA, mais aussi en association avec une corticothérapie, le diabète, les lymphomes et leucémies, les maladies auto immunes. La particularité de ces cancers est d'apparaître chez des femmes très jeunes. (Bouhadeh et *al.*, 2016)

La contraception est aussi considérée comme un facteur potentiel du développement de cancer du col utérin, il semble bien que les oestrogénostatifs et la dépopomédoxy progestérone, après correction des facteurs sexuels, augmentent le risque tout au moins chez les femmes qui les utilisent depuis plus de 5 ans (Laaredj N, 2006), Le risque de cancer augmente avec la

durée de prise de contraceptifs oraux : l'augmentation est de 10% pour une utilisation de moins de 5ans, de 60% pour une utilisation de 5 à 9 ans, de 100% pour une utilisation de 10 ans et plus (Belotet *al.* 2008).

Il est universellement reconnu que le cancer invasif du col utérin touche préférentiellement les femmes de bas niveau socio-économique, du fait de leur revenu limité, d'une hygiène défectueuse et de l'absence des comportements préventifs (Munoz et Bosch. 2003).

II.6. La prévention et la lutte contre le cancer de col utérin

II.6.1. Prévention primaire : réduction du risque d'infection par le VPH

L'objectif de sante publique est de réduire les infections par le VPH, car ces infections peuvent être à l'origine d'un cancer du col de l'utérus. Les interventions sont les suivantes :

- vaccination des jeunes filles âgées de 9 a 13 ans (ou dans la tranche d'âge indiquée dans les directives nationales) avant qu'elles ne commencent une activité sexuelle ;
- éducation des jeunes garçons et des jeunes filles a une sexualité saine, dans le but de réduire le risque de transmission du VPH (ainsi que d'autres infections sexuellement transmissibles, dont le VIH) ; cette éducation doit être adaptée en fonction de l'âge et du contexte culturel ; les messages clés doivent inclure le fait de retarder l'âge du premier rapport sexuel, et la diminution des comportements sexuels a risque.
- chez les personnes sexuellement actives, promotion de l'utilisation du préservatif et distribution de préservatifs.
- circoncision masculine lorsque cette intervention est pertinente et appropriée. (Nathalie et *al.*2017).

II.6.2. Prévention secondaire : dépistage et traitement des lésions précancéreuses

L'objectif de sante publique est de diminuer la prévalence et l'incidence du cancer du col de l'utérus ainsi que la mortalité associée, en faisant en sorte que les lésions précancéreuses n'évoluent pas vers un cancer invasif (Nathalie et *al.* 2017).

Les interventions sont les suivantes :

- conseil et partage de l'information.
- dépistage chez toutes les femmes âgées de 30 a 49 ans (ou dans la tranche d'âge indiquée dans les directives nationales) afin d'identifier les lésions précancéreuses qui sont le plus souvent asymptomatiques.

- traitement des lésions précancéreuses identifiées avant qu'elles ne progressent vers un cancer invasif. Même chez les femmes vaccinées contre le VPH.
- Le dépistage et le traitement doivent être réalisés lorsque ces femmes atteignent l'âge cible. (OMS, 2017)

II.6.3. Prévention tertiaire : traitement du cancer invasif du col de l'utérus

L'objectif de sante publique est de diminuer le nombre de décès dus au cancer du col de l'utérus.

Les interventions sont les suivantes :

- mise en place de mécanismes pour que les agents de sante des soins de sante primaires puissent orienter les patientes vers des structures d'un niveau de soins plus élève disposant des installations nécessaires pour le diagnostic et le traitement du cancer.
 - diagnostic précis et en temps opportun du cancer, avec la réalisation d'un bilan d'extension
 - traitement approprié à chaque stade, en fonction du diagnostic :
- **cancer a un stade précoce** : si le cancer est limité au col de l'utérus et à la région située a proximité (région pelvienne), un traitement peut permettre la guérison ; administrer le traitement le plus approprié qui soit disponible et soulager les symptômes associés au cancer ou au traitement.
- **cancer a un stade avance** : si le cancer atteint des tissus situés au-delà du col de l'utérus et de la région pelvienne et/ou s'il existe des métastases, le traitement peut améliorer la qualité de vie ; diminuer les symptômes et diminuer les souffrances ; administrer le traitement et les soins palliatifs les plus appropriés et les plus efficaces qui soient disponibles au niveau tertiaire et au niveau de la communauté, y compris en assurant l'administration d'opioïdes.
- soins palliatifs pour soulager les douleurs et les souffrances (Nathalie et al. 2017)

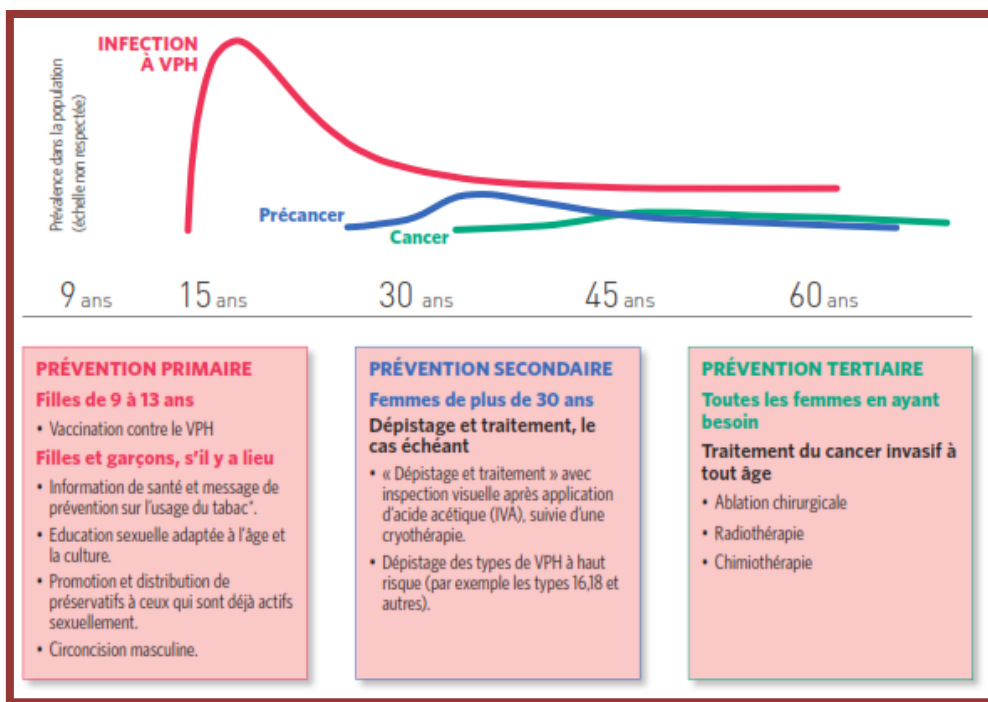


Figure 12: L'approche globale de l'OMS pour la lutte contre le cancer du col

De l'utérus (OMS, 2013)



Diagnostique de Laboratoire

III. Dépistage et Diagnostique au Laboratoire de l'infection à l'HPV et du Cancer de col Utérin

III.1. Le dépistage cytologie

Le frottis cervical reste la méthode de référence pour le dépistage du cancer du col utérin. Il est d'une innocuité totale, de réalisation simple et d'un faible coût. Son excellente spécificité, dans l'ensemble supérieure à 95 %, évite les explorations diagnostiques dispendieuses et anxiogènes voire les sur-traitements liés aux tests faussement positifs.

La sensibilité est faible (55 à 77 %), particulièrement pour les lésions glandulaires. En raison de la longue période de la phase précancéreuse, la répétition des frottis au cours des vagues successives de dépistage permet de réduire les conséquences des frottis faux négatifs et explique l'efficacité du dépistage cytologique malgré sa faible sensibilité. La pratique triennale du frottis réduit le risque de cancer du col de 90 %.

L'HAS (Haute Autorité de santé) recommande pour les femmes de 25 à 65 ans un Frottis de Col Utérin (FCU) tous les 3 ans après deux FCU normaux à 1 an d'intervalle. Un programme national de dépistage organisé des cancers du col de l'utérus devrait être mis en place dans Le. Un programme national de dépistage organisé des cancers du col de l'utérus devrait être mis en place dans les années à venir car il correspond à une des mesures du nouveau plan cancer ; Il doit être réalisé distance des rapports sexuels, en dehors des périodes menstruelles, de tout traitement local ou d'infections, avant le toucher vaginal, et concerner la totalité de l'orifice externe du col (exocol et endocol) correctement exposé à l'aide d'un spéculum. Il est soit étalé en couche mince sur lames et fixé immédiatement ou mis dans un milieu liquide spécifique et envoyé à un laboratoire entraîné avec une fiche de renseignements cliniques (Gilles et *al.* 2017).

Le frottis est l'étalement sur une lame de verre du produit d'un grattage abrasif ou exfoliante, d'une surface muqueuse ou cutanéomuqueuse. Ce produit, fixé, coloré, est destiné à une lecture au microscope optique qui reconnaîtra le nombre, ou du moins les proportions, des différentes cellules, leur origine, leur structure et leurs anomalies éventuelles (Bouhadef et *al.* 2016).

Il existe deux types de frottis Cervico-Utérin (FCU) :

- le frottis conventionnel (ou selon Papanicolaou) : on utilise une spatule ou une brosse qui permet de prélever à la fois l'exocol et l'endocol. Le matériel prélevé est étalé sur une lame de façon uniforme. La fixation doit être réalisée immédiatement (vaporisation d'un fixateur directement sur la lame) ;
- le frottis en milieu liquide (appelé aussi frottis monocouche) : le prélèvement est fait avec un outil adapté (brosse) qui permet de prélever à la fois l'exocol et l'endocol. Le matériel prélevé est mis en suspension dans le flacon qui contient le liquide de conservation.

Cette technique permet de faire une recherche d'HPV de haut risque sur les prélèvements si besoin. (Wendum D, 2019)

III.1.1. Technique du prélèvement des frottis Cervico-Utérin :

L'instrument le plus utilisé pour effectuer un frottis cervical est la spatule par Ayre (Cytologiste Canadien en 1947), sa forme lui permet de déposer la surface de l'exocol et de pénétrer dans l'endocol. Pour obtenir un frottis cervical adéquat, il faut introduire le bras allongé de la spatule dans le canal endocervical, tout en veillant à ce que la partie concave de l'instrument s'applique sur la muqueuse de l'exocol. En exerçant une certaine pression, il faut exécuter une rotation complète de la spatule pour gratter toute la surface de la muqueuse.

Plusieurs modèles de brosses ont été mis sur le marché pour recueillir les cellules de l'endocol dans les mains de certains, elles permettent de recueillir un plus grand nombre de cellules endocervicales et peut être mieux détecté des lésions situées dans l'endocol, il faut réaliser une rotation complète de l'instrument.

La brosse Cervex, grâce aux filaments de plastique et de tailles différentes qui la composent, a l'avantage de brosser simultanément l'endocol et l'exocol et permet de répondre aux objections que nous venons de mentionner (Figure 13).

La cytologie d'abrasion du col donne de meilleurs résultats pour la détection des cellules dysplasiques et néoplasiques que le simple recueil des sécrétions vaginales (Gompel et Koss, 2016).



Figure13 : Dispositifs de prélèvement des frottis ; De haut en Bas : spatule d'Ayre, brosse Cervex et cytobrosse (Gilles et *al.* 2017)

III.1.2. L'étalement sur lame

L'étalement sur lame doit être régulier, de bonne épaisseur et rapide pour prévenir le dessèchement. C'est un geste unique, quel que soit le site et l'instrument du prélèvement ; il consiste à faire, sans appuyer, un fortement de toute la surface de la spatule ou de la brosse sur une lame de verre propre (Bouhadeh et *al.* 2016).

Dans la méthode dite en milieu liquide ou en « couche mince », le prélèvement se pratique à l'aide d'une brosse, placée immédiatement dans un flacon rempli d'un liquide conservateur permettant le transport au laboratoire. Une fois au laboratoire, le liquide est filtré et les cellules sont transférées sur une lame. Cette technique a pour avantage d'éliminer le mucus, les cellules inflammatoires et les hématies qui peuvent gêner l'interprétation (Cazal J, 2017).

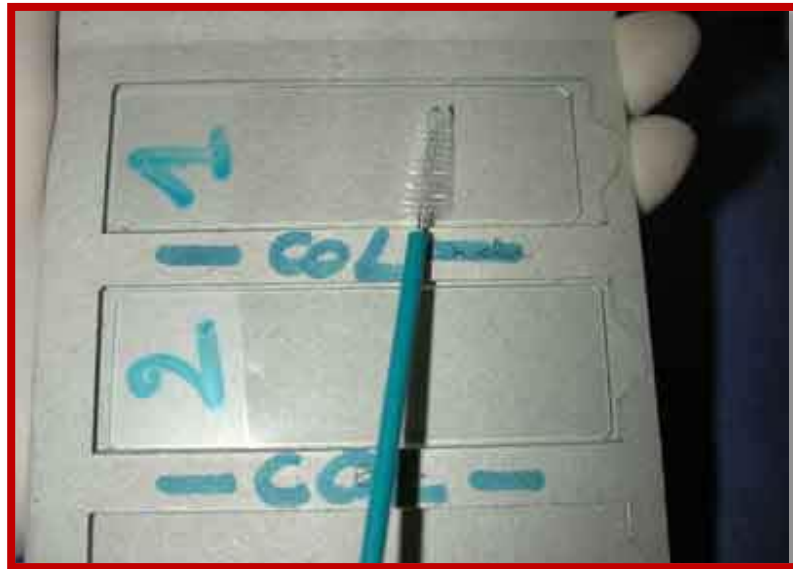


Figure 14 :L'étalement sur les lames (Cazal J, 2017)

III.1.3. La fixation

Le but de fixation des frottis est de préserver la morphologie des cellules, la fixation doit suivre immédiatement l'étalement pour éviter la dessiccation qui déforme les cellules et modifie leurs affinités tinctoriales. L'agent fixateur ne doit pas être toxique ou volatil, et son prix doit être raisonnable.

Pendant la fixation, il faut tenir l'atomiseur à environ 30cm de la lame : plus près, il y a risque de chasser les cellules de la lame, de les léser ou de provoquer des images d'artefact difficiles à interpréter. Plus loin il y a risque de fixation incomplète.

Les frottis fixé et séchés sont aisément transportés dans les portes lames en carton ou en plastique. Si non, les lames une fois bien séchées seront enveloppées dans une feuille de papier en évitant tout frottement et cassure (Bouhadedf et *al.* 2016).



Figure 15 : le Technique de fixation (Cazal J, 2017)

III.1.4. La coloration

La coloration de **Papanicolaou** est aujourd'hui universellement utilisée en cytologie génitale. La coloration de **Shorr** complétée par l'hématoxyline de Harris pour colorer les noyaux, comme l'a proposé **Pundel**, donne aussi d'excellents résultats.

Toutes ces colorations sont basées sur les mêmes principes. Les colorants nucléaire est l'hématoxyline qui, par oxydation par l'oxyde de mercure, se transforme en hémateïne. L'Orange G, l'éosine, la verte lumière et le brun Bismark sont les colorants cytoplasmiques ; Papanicolaou a proposé plusieurs variantes de colorants cytoplasmique, les plus employés sont les **EA 36** et **EA 50** en combinaison avec le **OG 6** (Gompel et Koss, 1996).

Tableau 07 : Technique de coloration de Papanicolaou (Gompel et Koss, 1996)

Alcool éthylique	1 minute
Eau distillée	1 minute
Hématoxyline de Harris	1-3 minute
Eau distillée	1 minute
Différenciation dans l'alcool acidifié (1% chlorhydrique dans l'alcool éthylique à 95%)	Environ 1 minute
Eau courante	5 minutes
Alcool éthylique à 70%	Rincer
Alcool éthylique à 95%	Rincer
Alcool éthylique absolu	Rincer
Orange G	2 minutes
Alcool éthylique absolu	2 minutes
EA 50	3 minutes
Alcool éthylique à 95% puis absolu	Rincer
3 bains consécutifs d'xylène	1 minute
Montage au baume synthétique Entre lame et lamelle	

III.1.5. Interprétation des résultats

L'interprétation du résultat du frottis reposait jusqu'en 1989 sur la **classification de Papanicolaou** en cinq classes. Ces classes ne correspondent plus aux connaissances que nous

avons sur les lésions précancéreuses et les lésions dues à HPV. C'est pourquoi les cytologistes, lors de la **conférence de consensus de Bethesda** en 1988, actualisée en 2001 puis en 2014 (Berck, 2003), ont décidé de simplifier la terminologie cytologique et de proposer un canevas de rédaction du compte rendu.

L'interprétation du frottis doit se faire selon le système Bethesda 2014, Ce système permet une communication claire entre les Cytopathologistes et les cliniciens, et une bonne corrélation entre la cytologie et l'histologie.

L'absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signes de malignité, S'il y a lieu, le cytologiste précisera la présence de micro-organismes : *Trichomonas vaginalis*, éléments mycéliens évoquant le *Candida*, anomalies de la flore évoquant une vaginose bactérienne, bactéries de type actinomyces, modifications cellulaires évoquant un *Herpes simplex* ; et d'autres modifications non néoplasiques peuvent être notées : modifications réactionnelles (inflammation, irradiation ou présence de dispositif intra-utérin) , présence de cellules glandulaires post-hystérectomies, et l'atrophie.

Tableau 08: Les différents termes employés pour désigner des lésions précancéreuses du col utérin et leur concordance (Amadou K, 2020)

REAGAN, 1953	RICHART, 1968	BETHESDA, 2001
Dysplasie légère	CIN 1	LBG
Dysplasie moyenne	CIN 2	LHG
Dysplasie sévère	CIN 3	LHG

Tableau 09 : le système de Bethesda 2014 (Wendum D, 2019)

<p><u>Système de Bethesda 2014</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Type de frottis : étalement ou en phase liquide monocouche. • Préciser si l'examen est automatisé et si la recherche des HPV haut risque a été réalisée. <p style="text-align: center;">Qualité du prélèvement</p> <ul style="list-style-type: none"> • Satisfaisant pour l'évaluation. • Non satisfaisant pour l'évaluation (hémorragique, mal étalé...). <p style="text-align: center;">Interprétation/résultat</p> <p>Négatif pour la lésion malpighienne intra-épithéliale ou maligne</p>
--

- Aspects non néoplasiques (métaplasies, atrophie, grossesse...).
- Modifications cellulaires réactionnelles (liées à l'inflammation, l'irradiation, le DIU...).
- Micro-organismes (*Trichomonas*, mycose, *Actinomyces*, *Gardnerella*...).
- Autres (présence de cellules endométriales chez une femme âgée de 45 ans ou plus).

Anomalies des cellules épithéliales Malpighiennes

- ASC (atypies des cellules malpighiennes) :
 - * ASC-US (atypical squamous cells of unknown significance) ;
 - * ASC-H (atypical squamous cells cannot exclude HSIL).
- LSIL (lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade).
- HSIL (lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade) • } présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif/carcinome épidermoïde.
- Carcinome épidermoïde.

Anomalies des cellules Glandulaires

- Atypies des cellules glandulaires (AGC) endocervicales, endométriales ou sans autre précision.
 - Atypies des cellules glandulaires en faveur d'un néoplasie endocervicale ou sans autre précision.
 - Adénocarcinome endocervical *in situ* (AIS).
 - Adénocarcinome.

III.1.6. Les recommandations

La proposition recommandée de prise en charge des femmes en fonction du résultat cytologique exprimé selon le système Bethesda (Gilles et *al.* 2017).

Tableau 10 : les recommandations de prise en charge des femmes (Gilles et *al.* 2017)

- Frottis non satisfaisant pour l'évaluation : A refaire entre 3 et 6 mois
 - Frottis normal : à refaire après 3 ans (sauf si premier frottis qui serait à refaire après 1 an)
 - Modifications cellulaires réactionnelles secondaires à une inflammation, une radiothérapie ou la présence d'un DIU : à refaire après 3 ans (sauf si premier frottis qui serait à refaire après 1 an)
- Cellules malpighiennes
- Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (ASC-US) : Colposcopie immédiate (avant 6 mois), détection HPV ou répétition du frottis à 6 mois

- Atypies des cellules malpighiennes : une lésion de haut grade ne peut être exclue (ASC-H) : Colposcopie immédiate (avant 6 mois).
- Lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL) : Colposcopie immédiate (avant 6 mois) ou répétition du frottis à 6 mois
- Lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (HSIL) : Colposcopie immédiate (avant 6 mois)
- Lésion malpighienne faisant suspecter une invasion Colposcopie immédiate (avant 6 mois)

Cellules glandulaires

- **Atypies des cellules endocervicales, cellules endométriales ou cellules glandulaires :** Colposcopie immédiate (avant 6 mois)
- **Atypies des cellules glandulaires/endocervicales, évocatrices d'un processus néoplasique :** Colposcopie immédiate (avant 6 mois)
- **Adénocarcinome endocervical in situ :** Colposcopie immédiate (avant 6 mois)
- **Adénocarcinome : endocervical, endométrial, extra-utérin ou sans autre précision :** Colposcopie immédiate (avant 6 mois)

III.2. La Colposcopie

La colposcopie consiste à examiner la vulve, le vagin et le col de l'utérus avec un instrument équipé d'une lentille grossissante et d'une puissante source de lumière, ce qui permet d'analyser les caractéristiques de la couche épithéliale (surface) et des vaisseaux sanguins avoisinants. Cet examen peut être réalisé à l'aide d'un colposcope, qui est un appareil spécial dont le coût est élevé (Figure 16), Depuis peu, il est aussi parfois réalisé à l'aide de caméras vidéo ou d'appareils photo numériques spécialement conçus pour cet examen.

La colposcopie est habituellement utilisée chez des patientes chez qui un test de dépistage s'avère positif, afin de vérifier la présence, l'étendue et le type de lésions précancéreuses ou cancéreuses, de guider la réalisation de biopsies de toutes les zones anormales observées et d'aider à déterminer lequel de la cryothérapie, de la RAD ou de la conisation à froid est le traitement le plus approprié. Elle doit être réalisée par des agents de santé hautement qualifiés ; elle ne constitue pas un outil approprié pour le dépistage ni une étape indispensable entre le dépistage et le traitement (Nathalie et al. 2017).

La colposcopie a pour but de repérer des anomalies au niveau de la muqueuse du col utérin et d'en préciser la topographie .En tant que telle, elle est peu performante lorsqu'elle est utilisée comme outil diagnostique. En revanche, sa réalisation est indispensable pour diriger les biopsies et par conséquent aboutir au diagnostic histologique.

L'examen Colposcopique comporte trois étapes :

- Examen sans préparation du col utérin avant et après nettoyage avec un coton sec afin d'apprécier le chorion sous jacent.
- Examen après application d'acide acétique à 2%. Les anomalies du revêtement du col utérin apparaissent blanchâtres grâce à la coagulation des protéines. Il permet d'apprécier la gravité de la lésion et surtout de visualiser la zone de jonction cylindro-squameuse.
- Examen après badigeonnage au lugol (test de Schiller) ; le lugol se fixe sur le revêtement normal de l'exocol porteur de glycogène et lui donne une couleur brunâtre.

La colposcopie est recommandée après une cytologie anormale. Elle doit être réalisée aumilieu du cycle menstruel, après traitement oestrogénique local ou général pour les femmesménopausées et après avoir traité une éventuelle infection cervico-vaginale (Echafi Y,2019).

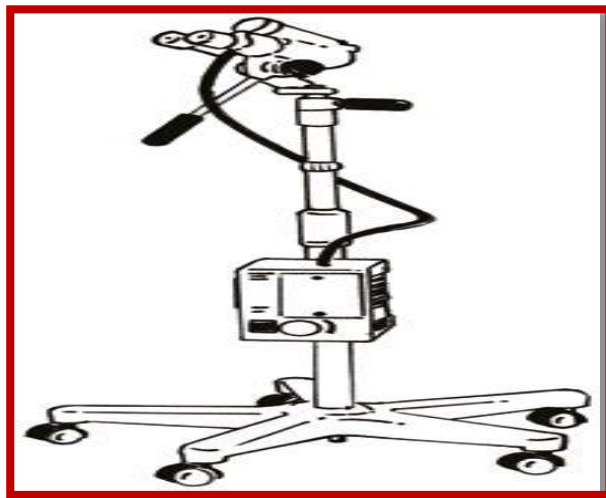


Figure 16 : Colposcope (Nathalie et *al.*2017)

III.3. La Biopsie et le diagnostique Histologique

Elle est réalisée lorsque le frottis a montré des anomalies cytologiques. Elle se fait sous contrôle de la vue ou sous colposcopie, à l'aide d'une pince qui ramène des petits fragments. Ces dernier sont fixés dans le formol selon les techniques classiques de routine en

anatomopathologique (inclusion en paraffine, coupe à 4 microns, coloration à l'hématoxylène et à l'éosine).

Dans les cas où un cancer est diagnostiqué, l'examen des cellules et des tissus prélevés également pour objectif de :

- préciser le type de cancer dont il s'agit ;
- déterminer jusqu'où les cellules cancéreuses se sont développées. Cela donne une première indication sur l'étendue de la maladie et contribue à définir le stade du cancer. Le type et le stade du cancer constituent des critères pronostics du cancer (Segondy M, 2013).

Le diagnostic histologique de malignité impose le prélèvement de tissus dans la zone suspecte du col. La cytologie et la colposcopie ne permettent pas de réaliser le diagnostic, mais elles peuvent indiquer le type d'investigations et la taille de la biopsie requis.

Les différents types de biopsies à visée diagnostique sont les suivants :

- la biopsie à l'emporte-pièce sous colposcopie
- la biopsie-exérèse
- l'excision à l'anse diathermique, l'excision large à l'anse de la zone de transformation, l'excision électro-diathermique à l'anse
- l'excision au laser
- la conisation au bistouri
- la biopsie cunéiforme
- l'hystérectomie (Younes E, 2019)

Il existe un certain nombre de systèmes de classification du cancer du col. Le système de classification FIGO, qui repose sur la taille de la tumeur et l'extension de la propagation de la maladie au pelvis et aux organes distants, est le système le plus couramment utilisé (Tableau05).

Tableau 11 : Classification clinique des cancers du col utérin selon la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) (Emile D et *al.*, 2017)

Stade I :	localisation stricte au col
IA :	carcinome micro-invasif non visible macroscopiquement, diagnostiqué à l'examen histologique (microscope)
IA1 :	envahissement du chorion de 3 mm ou moins, largeur de 7 mm ou moins
IA2 :	envahissement du chorion supérieur à 3 mm et < 5 mm, largeur de 7 mm ou moins
IB :	cancer visible à l'examen clinique ou de taille supérieure à celle du IA2
IB1 :	lésion de 4 cm ou moins de diamètre maximal
IB2 :	lésion de plus de 4 cm de diamètre maximal
Stade II :	extension extra-utérine, mais sans atteinte de la paroi pelvienne ou du tiers inférieur du vagin
IIA :	extension vaginale sans atteinte des paramètres
IIA1 :	lésion de 4 cm ou moins de diamètre maximal
IIA2 :	lésion de plus de 4 cm de diamètre maximal
IIB :	extension vaginale avec atteinte d'au moins un des paramètres
Stade III :	cancer étendu à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet
IIIA :	cancer étendu au tiers inférieur du vagin sans atteinte des parois pelviennes
IIIB :	cancer étendu aux parois pelviennes et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet
Stade IV :	invasion de la vessie, du rectum et au-delà de la cavité pelvienne
IVA :	extension à la muqueuse vésicale et/ou à la muqueuse rectale
IVB :	métastases à distance (cavité péritonéale, foie, poumons et autres)

III.4. Des autres Outils du dépistage et Diagnostique

III.4.1. Curetage endocervical

Le curetage endocervical est une procédure simple qui ne prend que quelques minutes : des cellules sont obtenues en grattant délicatement l'intérieur du canal endocervical à l'aide d'un instrument spécial ou d'une spatule mince, puis placées dans un flacon contenant une solution de fixation et envoyées à laboratoire pour être examinée.

Le curetage endocervical est utilisé dans les cas suivants :

- (1) dans les cas rares ou le test de dépistage par cytologie est positif, mais sans lésion cervicale visible à la colposcopie, l'agent de sante suspectant alors la présence d'une lésion cachée à l'intérieur du canal endocervical ;
- (2) lorsque le frottis conventionnel ou la cytologie en milieu liquide a révèlé la présence d'une lésion glandulaire, qui provient habituellement de l'épithélium cylindrique situé à l'intérieur du canal endocervical ;
- (3) en cas d'observation d'anomalies pouvant provenir de l'intérieur du canal endocervical lors d'un examen colposcopique ; et
- (4) lorsque la jonction pavimento-cylindrique n'est pas visible entièrement alors que la présence d'une lésion est déjà suspectée. Dans de nombreux endroits, le

prélèvement d'un échantillon obtenu à l'aide d'une brosse endocervicale peut être utilisé comme approche équivalente en remplacement d'un curetage endocervical.

Comme pour les biopsies, l'échantillon une fois obtenu par curetage endocervical doit être transporté et interprété au laboratoire, puis les résultats communiqués à la patiente.

L'agent de santé doit informer la patiente de la date à laquelle les résultats seront prêts et lui demander de revenir dès que possible pour les lui donner et en parler. Lors de cette visite de retour, les options thérapeutiques doivent être discutées sur la base du résultat de la biopsie et/ou du curetage endocervical, et le traitement choisi réalisé si possible immédiatement.

Les femmes qui ne reviennent pas comme demandé doivent être contactées, et recevoir leur résultat ainsi que des informations sur le traitement dont elles ont besoin.

Des informations supplémentaires sur le conseil, sur la manière de rendre à une femme un résultat de biopsie positive et sur la manière de s'assurer que la femme reçoit bien la prise en charge dont elle a besoin ou est bien orientée sur un service spécialisé pour recevoir des. (Nathalie et al. 2017).

- Comparaison des méthodes de diagnostic des lésions précancéreuses du col de l'utérus :

Le Tableau suivant donne un récapitulatif et une comparaison des procédures, des points forts et des limites des trois méthodes de diagnostic des lésions précancéreuses du col de l'utérus : colposcopie, biopsie et curetage endocervical.

Tableau 12 : Comparaison des caractéristiques des trois méthodes de diagnostic des lésions précancéreuses du col de l'utérus (Nathalie et al. 2017)

Méthode	Procédure	Points forts	Limites
Colposcopie	La vulve, le vagin et le col de l'utérus sont examinés avec un colposcope (ou un dispositif similaire), instrument équipé d'une lentille grossissante et d'une	La colposcopie permet d'examiner les caractéristiques des tissus et des vaisseaux sanguins avoisinants. Elle peut être utilisée pour guider la	La colposcopie demande des ressources importantes ; elle nécessite des agents de santé formés, des équipements spécialisés

	puissante source de lumière.	réalisation de biopsies de toutes les zones anormales.	et un service d'anatomopathologie. Elle ne doit pas être utilisée comme méthode de dépistage. Lorsqu'elle n'est pas disponible facilement, le bon fonctionnement du système peut être entravé, ce qui peut conduire à perdre de vue certaines patientes.
Biopsie	De petits échantillons de tissu anormal sont prélevés pour être examinés au microscope afin d'obtenir un diagnostic.	La biopsie permet d'obtenir la confirmation histologique du diagnostic d'une lésion, y compris de confirmer ou d'infirmier la présence d'un cancer du col de l'utérus.	La biopsie demande des ressources importantes ; elle nécessite des agents de santé formés, des équipements spécialisés et un service d'anatomopathologie.
Curetage endocervical	Des cellules sont obtenues en grattant délicatement l'intérieur du canal endocervical, puis envoyées dans un laboratoire pour être analysées.	Le curetage endocervical permet d'obtenir un échantillon de cellules provenant d'une zone du col non visible à l'œil nu ou à la colposcopie.	Le curetage endocervical demande des ressources importantes ; elle nécessite des agents de santé formés, des équipements spécialisés

			<p>et un service d'anatomopathologie. Il peut causer des crampes. Les résultats peuvent être difficiles à interpréter si les échantillons de tissu sont fragmentés.</p>
--	--	--	---

III.4.2. Test HPV

Les Papillomavirus sont responsables de près de 100% des cas de cancer du col de l'utérus. Leur détection représente un véritable atout pour prévenir ce cancer. Néanmoins, les tests HPV ont été lourdement sanctionnés par les professionnels de santé à leurs débuts du fait d'une mauvaise sensibilité.

Aujourd'hui, ces méthodes se sont largement perfectionnées et font l'objet de nombreuses études internationales. Les tests HPV reposent sur la mise en évidence de la présence des différents types de virus HPV dans le prélèvement effectué : c'est ce que l'on appelle le génotypage. De nos jours, de nombreuses techniques sont à la disposition des laboratoires : typage complet des HPV à haut risque et à bas risque ou alors sélectifs limités à certains génotypes du virus (par exemple : HPV 16 et 18).

Pour le cancer du col de l'utérus, le prélèvement nécessaire à la détection des HPV se fait en milieu en phase liquide. Il correspond au même milieu que celui du frottis en milieu liquide. Il est donc intéressant de faire le prélèvement pour le test HPV à la suite d'un frottis en milieu liquide. Dans le cas d'un frottis dit conventionnel, la patiente doit être prélevée de nouveau avec une cytobrosse qui sera mise dans le milieu de transport adéquat pour le test HPV.

Deux principales techniques sont applicables aux prélèvements cervico-utérins, hybridation en phase liquide et amplification génique (ou PCR pour Polymérase Chain Réaction) (Figure 17).

En complément du dépistage et du génotypage, des techniques permettent la détection quantitative de l'ADN viral d'un type donné d'HPV pour suivre l'évolution de la charge

virale dans le temps. Une autre approche repose sur la détection des ARN messagers (ARNm) des protéines E6 et E7 (codant pour l'oncogénèse) qui semble être un véritable atout pour surveiller des femmes ayant un risque d'évolution vers des lésions cancéreuses.

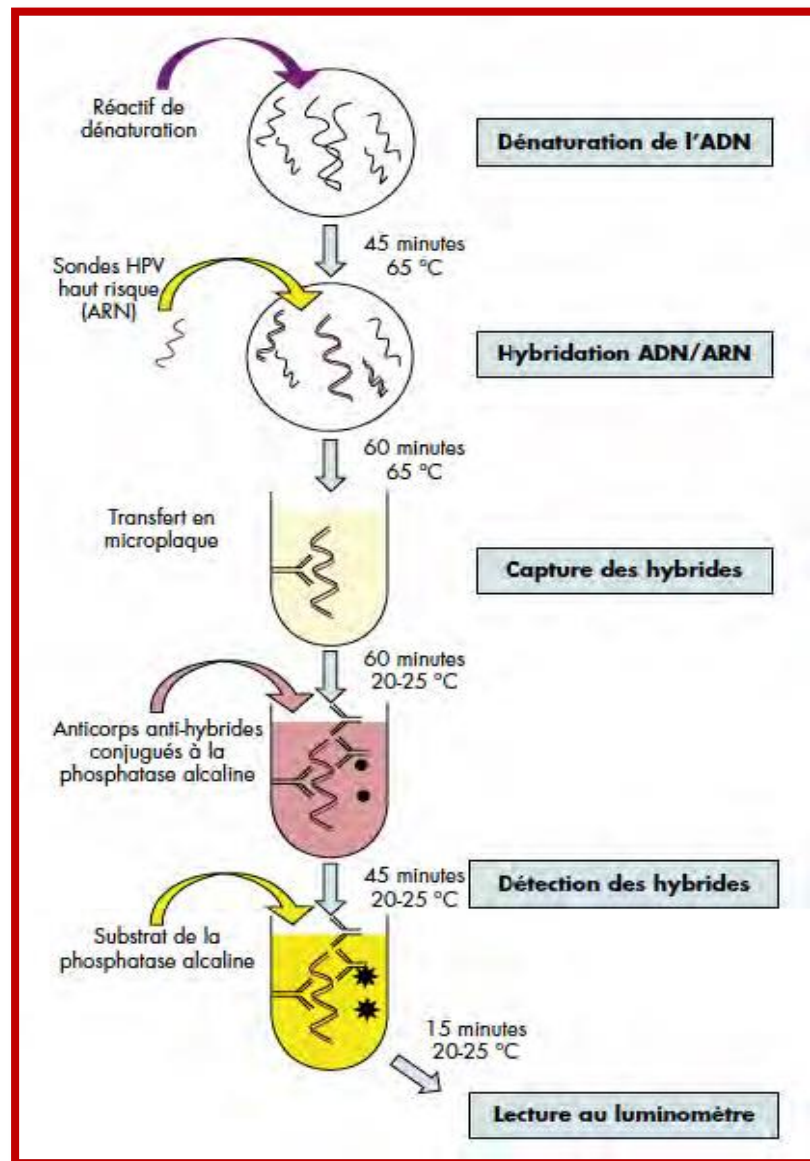


Figure 17: Le principe de la technique d'hybridation en phase Liquide (Hantz S, 2010)

Le génotypage HPV seul ne permet pas de faire la différence entre une infection passagère ou un stade de pré-cancer ou de cancer. Dans le monde entier, le HPV 16 est le marqueur de risque le plus élevé pour le stade cancéreux CIN3+. Il est donc obligatoirement inclus dans la trousse de dépistage. Les autres types de HPV inclus dans les trousse sont choisis en fonction de leur potentiel à favoriser le développement de stades évolués de cancer.

L'étude Athéna de 2015, réalisée sur plus de 47 000 femmes, permet d'obtenir les risques de développer un CIN3+ en fonction des génotypes des virus : 15% pour HPV 16, 9% pour HPV 18, 8% pour HPV 31, 5,4% pour HPV 33 et 4,3% pour HPV 45. Ces 5 génotypes du virus HPV sont donc présents dans quasi toutes les trousse de dépistage. L'inconvénient à inclure un trop grand nombre de génotypes dans le test de dépistage est de perdre en spécificité et augmenter ainsi le nombre de colposcopies réalisées à tort (Monsonego J, 2016).



Partie
Expérimentale

I. Matériel et Méthodes

I.1. Cadre et objectifs d'étude

Notre travail s'est déroulée en une période 4 mois entre Février et Mai 2021 au niveau du Centre de dépistage de Cancer de Col Utérin« 4 Mars », Etablissement publique de la santé de proximité (EPSP) de Skanska, considéré comme un centre de référence de la willaya de Tébessa.

Il s'agit d'une étude rétrospective (sur dossier), réalisée au sein du centre de dépistage, basé sur les données de dépistage de cancer de col de l'Utérus dans la région de Tébessa. Cette étude a pris considération les malades orientés vers ce centre, période (2015 à 2020).

Notre travail étude a eu pour objectifs :

- ❖ Détermination de la fréquence d'orientation des femmes au niveau de ce centre pour dépistage de Cancer de Col Utérin et apprécier les tranches d'âges les plus orientés vers ce centre.
- ❖ Détermination des différents facteurs de risques chez la catégorie qui a présenté une anomalie lésionnelle épithéliale.
- ❖ Détermination de la fréquence des atteintes non lésionnelle parmi les femmes orientées.
- ❖ Appréciation de la bonne pratique et du bon déroulement de dépistage cytologique et par conséquent le programme national de dépistage.

I.2. Présentation de la région d'étude

La wilaya de Tébessa se situe à l'Est de l'Algérie ; s'étendant entre 34,75° et 36° de latitude Nord 8,5° et 7,25° de longitude Est, et présentant une superficie de l'ordre de 13878 km² et une altitude de 960m au-dessus du niveau de la mer. La wilaya de Tébessa est limitée au Nord par la wilaya de Souk Ahras, au Sud par la wilaya d'El Oued, à l'Ouest par la wilaya d'Oum El Bouaghi et Khenchela, et à l'Est par la frontière Algéro-Tunisienne. La wilaya de Tébessa, située dans les hauts plateaux telliens, a un climat semi-aride avec un hiver assez froid et faiblement neigeux.

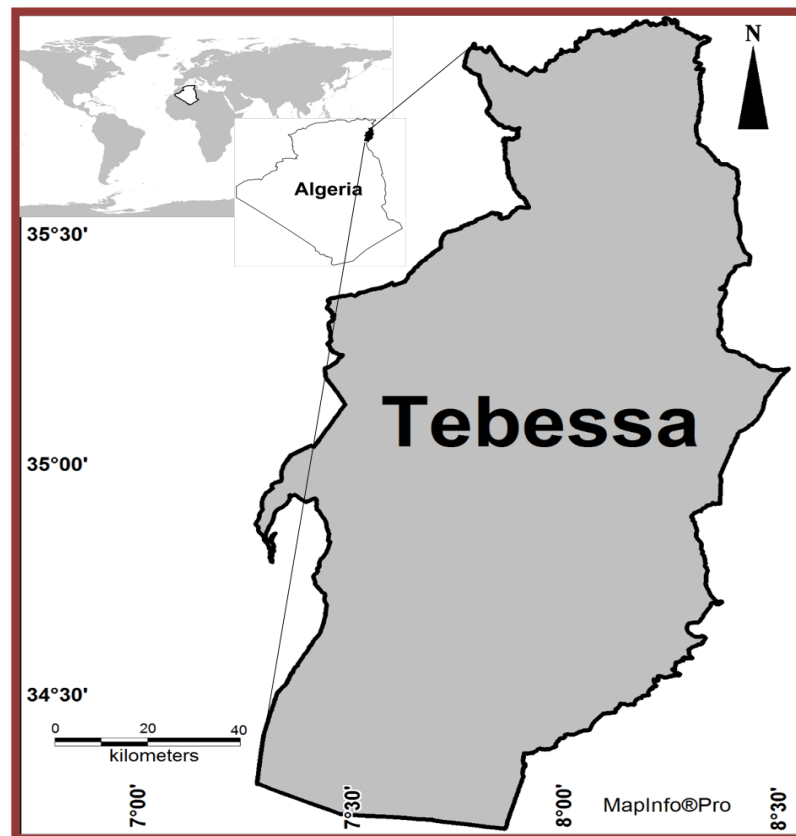


Figure 16 : Image présentatif de la région de Tébessa
(MapsInfo, 2019)

I.3.Population cible

Elle est constituée de tous les sujets orientés au ce centre réparties en(03) catégories :

- ✓ Toutes les femmes envoyées systématiquement pour faire un frottis de dépistage de Cancer de Col Utérin dans le cadre de programme national lutte contre le Cancer de Col de l'Utérus et selon la recommandation d'Organisation Mondial de la santé (OMS)
- ✓ Devant un examen gynécologie anormal (col suspect, signe d'infection ou cervicite, leucorrhée anormal)
- ✓ Les femmes enceintes et les femmes hystérectomisées.

II. Résultats

I.1. Malades orientés au centre de dépistage pour le 1^{er} frottis de Col de l'Utérus (FCU1) (2015 à 2020)

Le nombre des femmes qui ont été orientés pour effectuer le 1^{er} frottis Cervico-Utérin (FCU1) varie d'une année à l'autre (2015-2020) avec un maximum de malades qui ont été enregistrés pendant les deux années (2018 – 2019). Ce nombre a été diminué en 2020 (**Figure 17**).

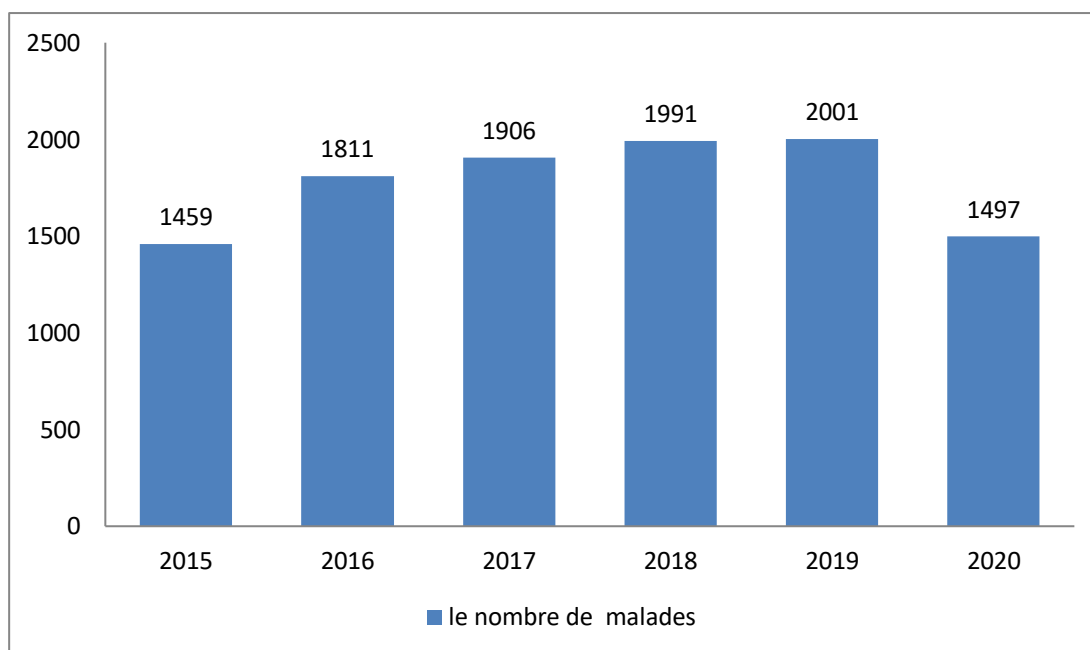


Figure 17 : Nombre par année des femmes orientés au centre de dépistage cytogénétique (2015-2020).

I.2. Répartition des femmes orientées pour le 1^{er} frottis Cervico-Utérin (FCU 1) selon l'âge

La tranche d'âge de femmes orientées au centre de dépistage pour la 1^{er} FCU est variable d'une année à une autre pendant la période (2015-2020), d'une manière générale, ce sont les tranches d'âges (30-34), (35-39), (40-44) et (45-49) qui sont les plus orientées vers ce centre de dépistage cytogénétique au cours de ces années (2015-2020)(Figure 18).

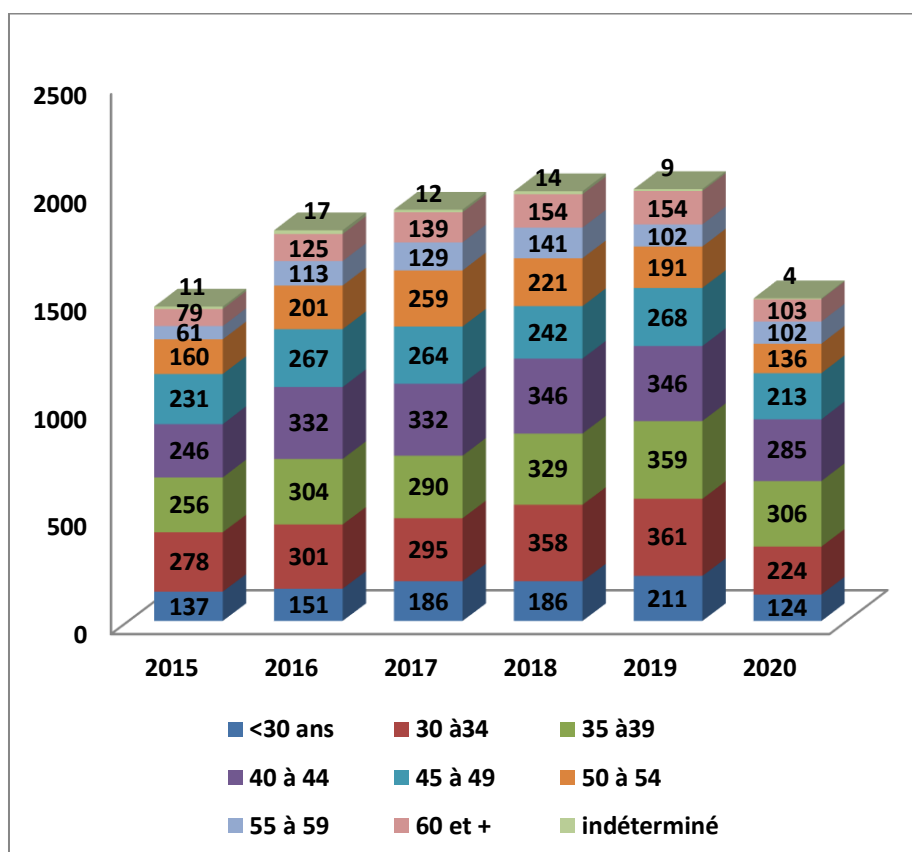


Figure 18 : Répartition des malades orientés(FCU1) selon les tranches d'âge (2015-2020)

I.3. Répartition des malades orientés pour le 1^{er} frottis Cervico-Utérin(FCU1) et qui non pas des lésions ou des signes de malignité (2015-2020)

Les malades orientés au centre de dépistage pour un 1^{er} frottis de Col de l'Utérus qui non pas des lésions ou des signes de malignité des cellules épithéliales (2015-2020), dont le pourcentage varie entre 96.16% à 99.14% suivant l'année. Ces malades sont celles saines ; celles présentant un processus inflammatoire spécifiques associés à une infection (Bactérienne, virale ou Mycosique) et enfin celles présentant un processus inflammatoire non spécifique (Figure 19).

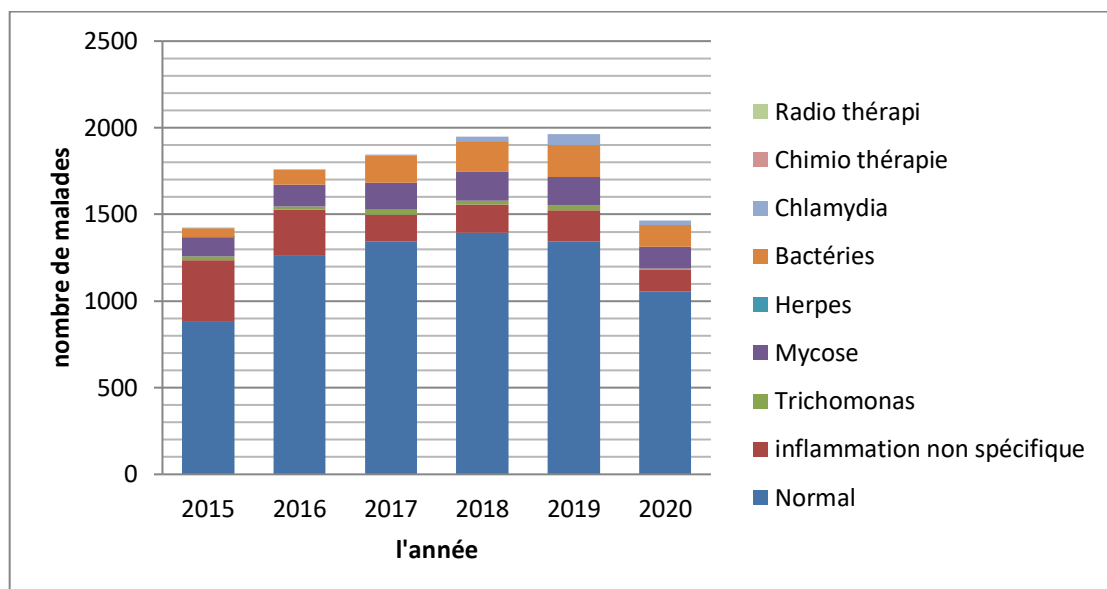


Figure 19 : Répartition des malades orientés pour un 1^{er} frottis Cervico-Utérin (FCU1) qui non pas des lésions ou des signes de malignité (2015-2020)

I.4. Répartition des malades qui ont montré des anomalies et des lésions des cellules épithéliales dans le 1^{er} frottis Cervico-Utérin (2015-2020)

Les malades qui ont été orientés au centre de dépistage pour le 1^{er} frottis Cervico-Utérin et qui présentent des anomalies des cellules épithéliales : 3.84% (2015) ,2.99(2016) ,3.05(2017), 0.86 (2018) ,1.9 (2019) ,2.21(2020).

Tableau 13: Répartition des malades qui ont montré des anomalies et des lésions des cellules épithéliales dans le 1^{er} frottis Cervico-Utérin (2015-2020)

Frottis	ASC-US	ASC-H	Bas grade	Haut grade	Carcinome épidermoïde	AGC	Adénocarcinome	Autres	Total
FCU1 2015	09	00	05	00	01	10	01	03	29
FCU1 2016	05	01	02	00	02	07	00	02	19
FCU1 2017	09	00	05	01	04	02	01	04	26
FCU1 2018	11	00	09	01	01	02	00	02	26
FCU 2019	08	03	02	00	00	02	00	09	24
FCU 2020	06	01	10	00	01	00	00	05	23

I.4. Répartition les malades orientés pour un 1^{er} frottis Cervico-Utérin (FCU1) présentant des anomalies des cellules épithéliales selon les facteurs de risque (2015-2020)

I.4.1. âge de malade

Les malades orientés vers le centre de dépistage pour le 1^{er} FCU et qui ont présentés des anomalies des cellules épithéliales pendant les 6 années (2015-2020). Sont réparties sur plusieurs tranches d'âges presque équitablement : (30-35),(40-44)qui sont parmi les tranches d'âges les plus orientés vers ce centre de dépistage et des tranches d'âges(50-54),(55-59) et (60 et +) qui ne font pas partie des tranches d'âges les plus orientés vers ce centre (Tableau 14).

Tableau 14: répartition des malades présentant des anomalies des cellules épithéliales dans le 1^{er} frottis Cervico-Utérin selon l'âge de malades (2015 à 2020)

Frottis	< 30 ans	30 à34 Ans	35 à 39 Ans	40 à 44 Ans	45 à49 Ans	50 à54 Ans	55 à 59 ans	60 et + ans	Indéterminé
FCU1 2015	6.7%	6.7%	17.2%	24.1%	6.7%	17.2%	3.4%	17.2%	0%
FCU 2016	10.5%	10.5%	10.5%	15.8%	10.5%	15.8%	15.8%	10.5%	0%
FCU1 2017	3.8%	11.5%	15.4%	15.4%	11.5%	15.4%	11.5%	15.4%	0%
FCU1 2018	15.4%	7.7%	19.2%	19.2%	7.7%	3.8%	0%	23.1%	3.8%
FCU1 2019	15.4%	7.7%	19.2%	19.2%	7.7%	3.8%	0%	23.1%	3.8%
FCU1 2020	8.7%	0%	21.7%	17.3%	4.3%	17.3%	0%	17.3%	13%

I.4.2. La gestation

Ce facteur de gestation généralement n'est pas reportés sur les fiches de renseignement des malades pries en considération dans notre étude. L'analyse des fiches de renseignement ou le nombre de gestation a été mentionnée. Il parait que le nombre de gestation ne joue pas un rôle de facteur de risque pour cette atteinte.

Tableau 15: répartition des malades présentant des anomalies des cellules épithéliales dans le 1^{er} frottis Cervico-Utérin selon les nombres des Gestations (2015-2020)

G	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Indéterminé
FCU1 2015	00	01	02	06	00	04	02	01	02	00	00	00	00	00	11

FCU1 2016	01	00	02	02	03	01	03	00	00	01	00	00	00	00	06
FCU1 2017	01	00	01	03	05	06	01	02	00	00	00	00	00	00	07
FCU1 2018	00	01	02	01	04	01	01	01	00	00	00	00	00	00	12
FCU1 2019	01	01	03	03	02	00	03	01	01	00	01	00	01	01	06
FCU1 2020	02	00	01	03	04	01	00	01	01	01	00	00	00	00	09

I.4.3. Type de la contraception

L'analyse des résultats sur dossier montre que cette information n'as pas été mentionnés sur la fiche de renseignement de toute les femmes qui ont présentes des anomalies des celles épithéliales (23.1% à58.6%) sont indéterminés. Le facteur de risque contraception orale et état Ménopausique ont enregistrés les pourcentages les plus élevées pendant certaines années 34.6%en 2017 et 50% 2019 respectivement(Tableau16).

Tableau 16: répartition des malades qui présentant des anomalies des cellules épithéliales dans le 1^{er} frottis Cervico-Utérin (FCU 1) selon la contraception (2015 à 2020)

Frottis	Contraception orale	DIU	Non utilisée	Ménopausique	Indéterminé
FCU1 2015	20.7%	3.4%	20.7%	6.9%	58.6%
FCU1 2016	15.8%	5.3%	15.8%	31.6%	31.6%
FCU1 2017	34.6%	7.7%	11.5%	23.1%	23.1%
FCU1 2018	26.9%	3.8%	11.5%	3.8%	53.8%
FCU1 2019	4.2%	4.2%	12.5%	50%	29.2%
FCU1 2020	27.7%	0%	13%	17.4%	47.8%

I.4.4.Age de 1^{er} rapport sexuel

L'analyse des résultats sur dossier montre que cette information n'as pas été mentionnés sur la fiche de renseignement de toute les femmes qui ont présentes des anomalies des celles épithéliales (42.3% -65.2%). L'analyse des résultats montre que les tranches d'âges 18-24 et 25-30 semblent un facteur de risque pour développer cette pathologie (Tableau 17).

Tableau 17: répartition des malades qui présentant des anomalies des cellules épithéliales dans le 1^{er} frottis Cervico-Utérin (FCU 1) selon l'âge de 1^{er} rapport (2015-2020)

Frottis	<18 Ans	18 à 24 Ans	25 à 30 Ans	31 à 36 Ans	37 et + Ans	Indéterminé
FCU12 015	3.4%	27.6%	6.9%	0%	0%	62%
FCU1 2016	5.3%	36.8%	10.5%	0%	0%	52.6%
FCU1 2017	7.7%	30.8%	19.2%	0%	0%	42.3%
FCU1 2018	3.8%	15.4%	19.2%	0%	0%	61.5%
FCU1 2019	4.2%	29.2%	25%	0%	0%	45.8%
FCU1 2020	4.3%	13%	17.4%	0%	0%	65.2%

I.4.5. Nombre de partenaire

L'analyse des résultats sur dossier montre que cette information n'as pas été mentionnés sur la fiche de renseignement de toute les femmes qui ont présentes des anomalies des celles épithéliales (38.5%-69.6%) (Tableau 18).

Tableau 18: répartition des malades qui présentant des anomalies des cellules épithéliales dans le 1^{er} frottis Cervico-Utérin (**FCU 1**) selon le nombre de partenaire (2015-2020)

Frottis	01	02	03 et +	Indéterminé
FCU1 2015	55.2%	0%	0%	44.8%
FCU1 2016	57.9%	0%	0%	42.1%
FCU1 2017	61.5%	0%	0%	38.5%
FCU1 2018	42.3%	0%	0%	57.7%
FCU1 2019	29.2%	8.3%	0%	62.5%
FCU1 2020	30.4%	0%	0%	69.6%

I.4.6. Tabagisme

L'analyse des résultats sur dossier montre que cette information n'as pas été mentionnés sur la fiche de renseignement de toute les femmes qui ont présentés des anomalies des celles épithéliales (67% -80.8%) (Tableau 19).

Tableau 19 : répartition des malades qui présentant des anomalies des cellules épithéliales dans le 1^{er} frottis Cervico-Utérin (FCU 1) selon la Tabagisme (2015-2020)

Frottis	Active	Passive	Non	Indéterminé
FCU1 2015	0%	0%	31%	67%
FCU1 2016	0%	0%	26.3%	73.7%
FCU1 2017	0%	3.8%	23.1%	73.1%
FCU1 2018	3.8%	0%	15.4%	80.8%
FCU1 2019	0%	0%	20.8%	79.2%
FCU1 2020	0%	8.7%	8.7%	82.6%

I.4.7. Signes cliniques et l'aspect de col

D'après l'analyse faite des différents dossiers des malades à travers les années, la métrorragie et métrorragie provoqué (au contact) parait le facteur de risque le plus probable qui peut favoriser cette pathologie (20.7%,29.2%,30.4%) des pourcentages enregistrés 2015,2019 et 2020 respectivement.

Tableau 20 : répartition des malades qui présentant des anomalies des cellules épithéliales dans le 1^{er} frottis Cervico-Utérin (FCU 1) selon les signes clinique et l'aspect de Col (2015-2020)

Frottis	FCU 1 2015	FCU1 2016	FCU1 2017	FCU1 2018	FCU1 2019	FCU1 2020
Normal	13.8%	36.8%	34.5%	26.9%	25%	26.1%
Métrorragie et métrorragie provoqué (au contact)	20.7%	10.5%	11.5%	11.5%	29.2%	30.4%
Rougeur péri-Orifice	17.2%	10.5%	3.8%	3.8%	4.2%	8.7%
Érosion de col	0%	5.3%	3.8%	15.4%	0%	8.7%
Col suspect	10.3%	5.3%	3.8%	15.4%	0%	8.7%
Polype	3.4%	5.3%	3.8%	0%	12.5%	4.3%
Col infecté	0%		15.4%	3.8%	12.5%	13%
Cervicite	13.8%	15.8%	11.5%	3.8%	12.5%	4.3%
Saignement post-ménopausiques	3.4%	0%	3.8%	0%	0%	8.7%
Condylome Génitaux	0%	0%	19.2%	3.8%	4.2%	8.7%

Autre	6.9%	0%	15.4%	0%	20.8%	0%
Indéterminé	20.7%	21%	15.4%	26.9%	4.2%	21.7%

I.4.8. Les antécédents médicales

L'analyse des résultats sur dossier montre que cette information n'as pas été mentionnés sur la fiche de renseignement de toute les femmes qui ont présentés des anomalies des celles épithéliales (44.8% à 52.2%) (Tableau 21).

Tableau 21: Répartition des malades qui présentant des anomalies des cellules épithéliales dans le 1^{er} frottis Cervico-Utérin (FCU 1) selon les antécédents (2015-2020)

Frottis	FCU1	FCU1 2016	FCU1 2017	FCU1 2018	FCU1 2019	FCU1 2020
HTA	0%	10.5%	3.8%	3.8%	4.2%	8.7%
Diabétique	3.4%	0%	7.7%	0%	0%	0%
Goitre	3.4%	0%	3.8%	0%	0%	0%
Anémie	3.4%	0%	3.8%	0%	0%	0%
Hystérectomie	0%	0%	3.8%	7.7%	8.3%	0%
Cancer	0%	0%	3.8%	11.5%	8.3%	0%
Hépatite	0%	0%	0%	0%	0%	4.3%
Trouble Hormono-Thyroïdienne	0%	5.3%	0%	7.7%	4.2%	0%
Autre	0%	0%	3.8%	7.7%	12.5%	0%
Normal	44.8%	42.1%	46.1%	34.6%	54.2%	34.8%
Indéterminé	44.8%	42.1%	34.6%	42.3%	25%	52.2%

II. Les différentes lésions observées sous microscope optique des lames de malades orienté pour le 1^{er} frottis Cervico-Utérin (2015-2020)

II.1. ASC-US

Atypiques des Cellules Malpighienne à caractère Significatif Indéterminé (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) évoquant le diagnostic de lésion malpighienne de bas grade, mais quantitativement et qualitativement elles sont insuffisantes pour l'affirmée.

Nous observons sous microscope ces modifications cellulaires :

- ✓ Intéressent les cellules malpighiennes mature (superficielles et intermédiaires)
- ✓ Les cellules atypiques sont peu nombreuses
- ✓ Le noyau peu modifiée sa taille ($\times 2.5$ à $\times 3$)
- ✓ Le rapport N/C (volume de Noyau par rapport le volume de Cytoplasme) légèrement augmenté

- ✓ n'existe pas les Koilocytes
- ✓ la binécléation par fois présenté
- ✓ le contour de Noyau irrégulier légèrement (Figure 20)

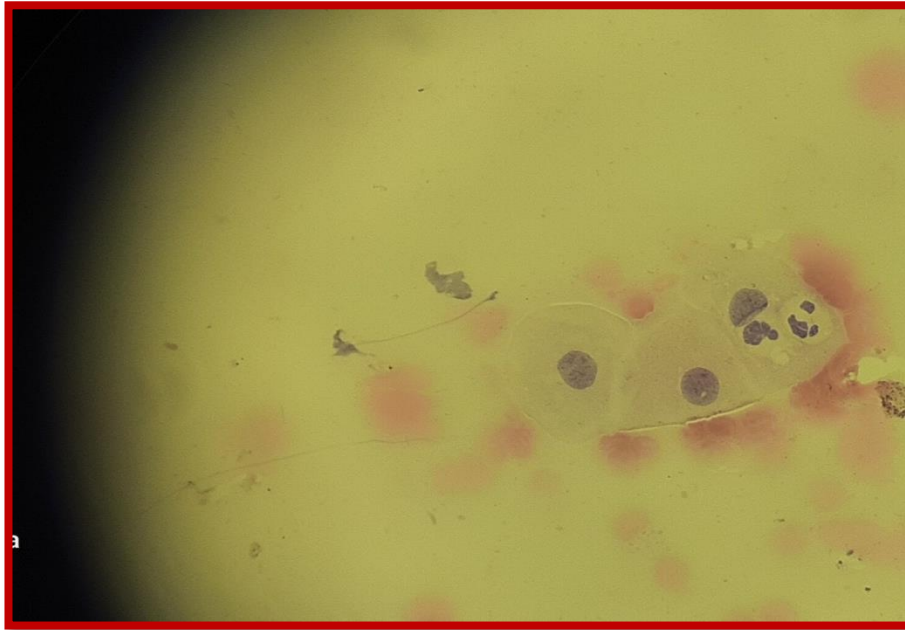


Figure 20: ASC-US : Cellules intermédiaires à noyaux volumineux
Dont la Chromatine n'est pratiquement pas densifiée **Objectif ×40**
(Photo personnel)

II.2. ASC-H

Atypies des cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion Intra-épithéliale de haut grade (quantitativement et qualitativement elles sont insuffisants pour l'affirmée)

Sous microscope optique nous observons ces modifications :

- ✓ les cellules atypiques sont peu nombreuses surtout dans le cas des cellules métaplasies immatures atypiques (Figure 21)
- ✓ regroupées en petite amas ou isolées
- ✓ N/C très élevés
- ✓ Modifications chromatines sont moins prononcées que dans l'HSIL (Haut grade) (Figure 22).

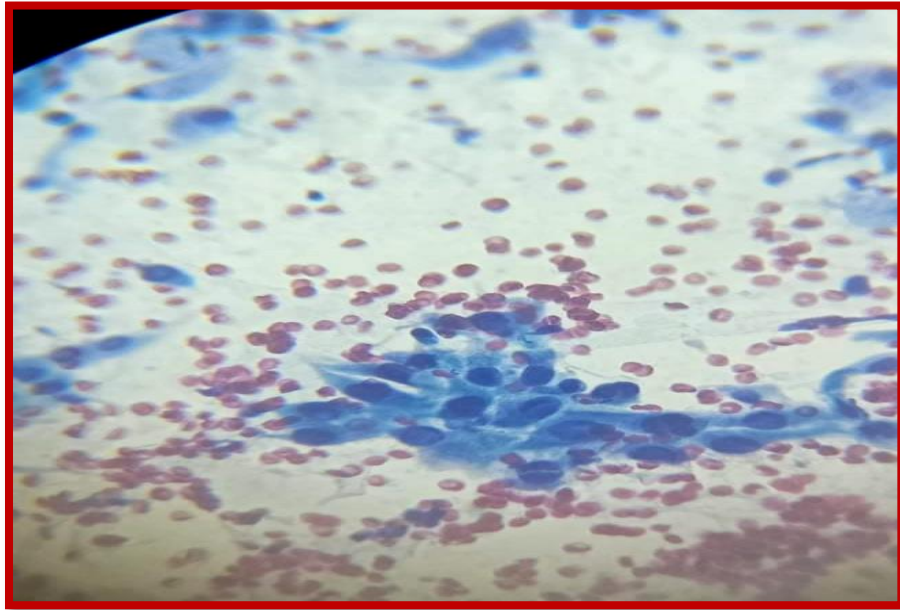


Figure 21: ASC-H : petite groupement peu cohésif de cellules métaplasique immature atypiques avec augmentation de taille des Noyaux, hyperchromatisme et anisocaryose. **Objectif ×40**
(Photo personnel)

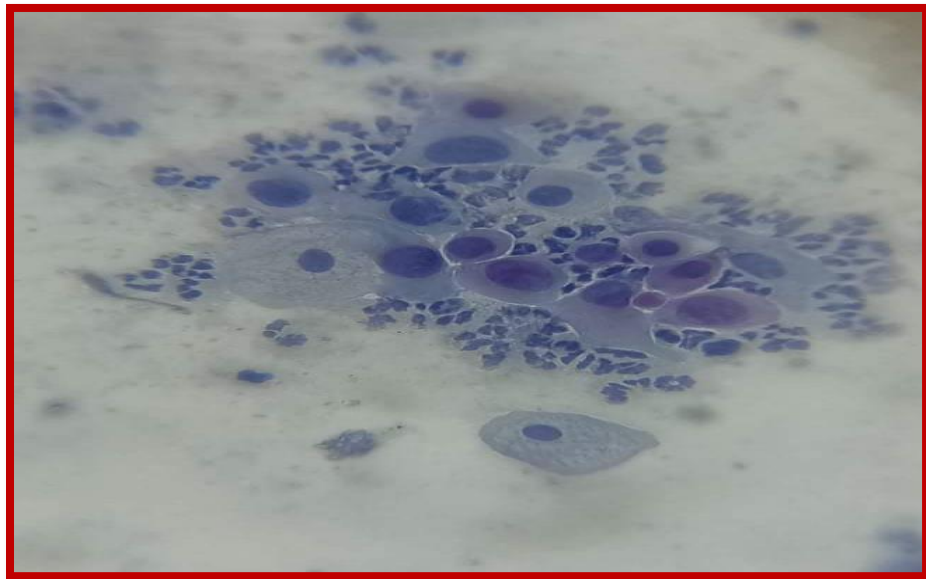


Figure 22: ASC-H dans un contexte d'Atrophie : cellules parabasales et cellules basales, à noyaux irréguliers de contour et de texture chromatine. **Objectif ×40** (photo personnel).

II.3. Lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade (LSIL) (LowGrade Squamous Intraepithelial Lesion)

Sous microscope optique nous observons ces modifications :

- ✓ Les modifications intéressent des nombreuses des cellules intermédiaires ou superficielles

- ✓ Les cellules atypiques isolées ou regroupées en amas
- ✓ Le Noyau augmenté de volume 3 fois à 3.5 fois
- ✓ Hyperchromasie
- ✓ Chromatine homogène et finement granulaire
- ✓ Cytoplasme abandonné
- ✓ Membrane nucléaire lisse ou irrégulière
- ✓ Les cellules peuvent montrer des aspects Kératinisation (Figure 23)
- ✓ Les cellules parfois binucléaires
- ✓ Présences des cellules Koïlocytes (Figure 24)

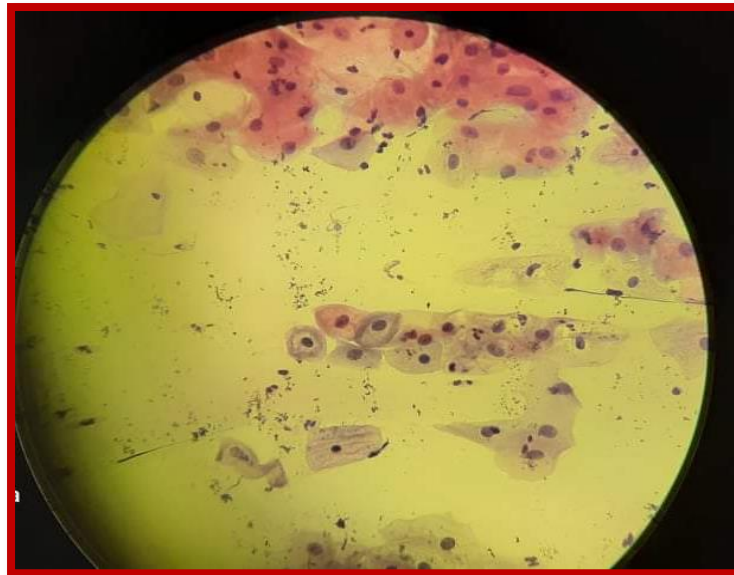


Figure 23: Koïlocyte typique : montrant une zone périnucléaire optiquement vide bordé par densification cytoplasmique associée à une augmentation modérée de la taille du noyau : LSIL **Objectif** ×40 (photo personnel).

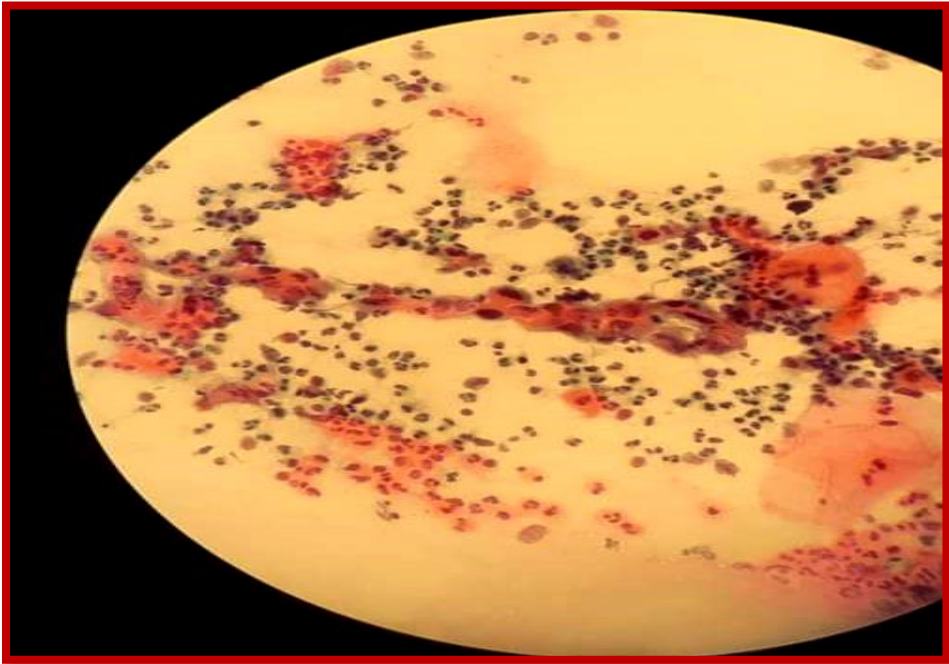


Figure 24:LSIL : cellules à noyaux volumineux entouré d'un halo Clair en atypique, accompagnée de cellules Parakératose **Objectif ×4**
(Photo personnel)

II.4. Lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (HSIL)

(High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion), correspondant des atypiques des cellules profondes (basales et parabasales).

Sous microscope Nous observations ces modifications :

- ✓ Les cellules atypiques sont nombreuses
- ✓ Régroupée en isolement ou en amas
- ✓ La taille de noyau le plus souvent volumineux et le Cytoplasme réduit
- ✓ Hypercrome irrégulier
- ✓ Chromatine hétérogène et granulaire
- ✓ Membrane nucléaire irrégulière
- ✓ Nucléole peut apparaître
- ✓ Peut être Kératinisé
- ✓ N/C est très élevée (Figure 38 et 39)



Figure 25:HSIL : Cellules parabasales et cellules basale à noyau volumineux aux contours irréguliers et à la chromatine motté **Objectif ×40**
(Photo personnel)

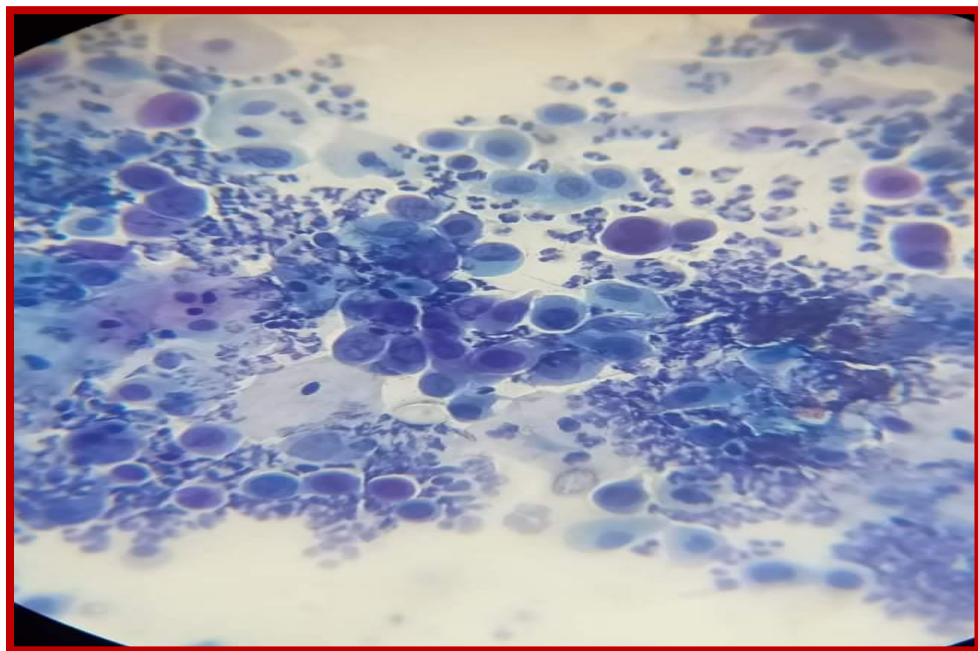


Figure 26: HSIL : cellules parabasales et cellules basales à noyaux Volumineux, dont la chromatine est densifiée et le contour irrégulier.
Objectif ×40 (photo personnel)

II.5. Carcinome épidermoïde

C'est un Cancer de cellules malpighiennes

Nous observons sous microscope optique ces modifications :

- ✓ Desquament le plus souvent en éléments isolés et plus rarement en placardes
- ✓ Cellules ovales ou allongés (en têtard) et des formes monstrueuses (déformé)

(Figure 27)

- ✓ Cytoplasme dense orongiophile
- ✓ Les Noyaux sont des talles très variables
- ✓ Chromatine dense irrégulier et mottés
- ✓ Nucléoles sont prominent
- ✓ Les mitoses sont nombreuses
- ✓ Le fond nécrotique (Figure 28)

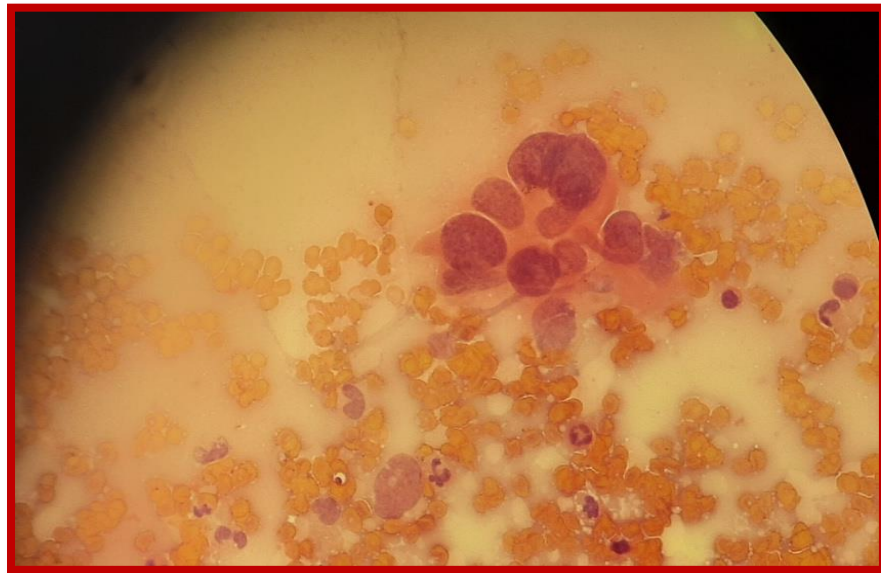


Figure 27: carcinome épidermoïde : cellules malignes pléomorphes, isolées ou en amas, parfois kératinisées : **Objectif×40**
(photo personnel)

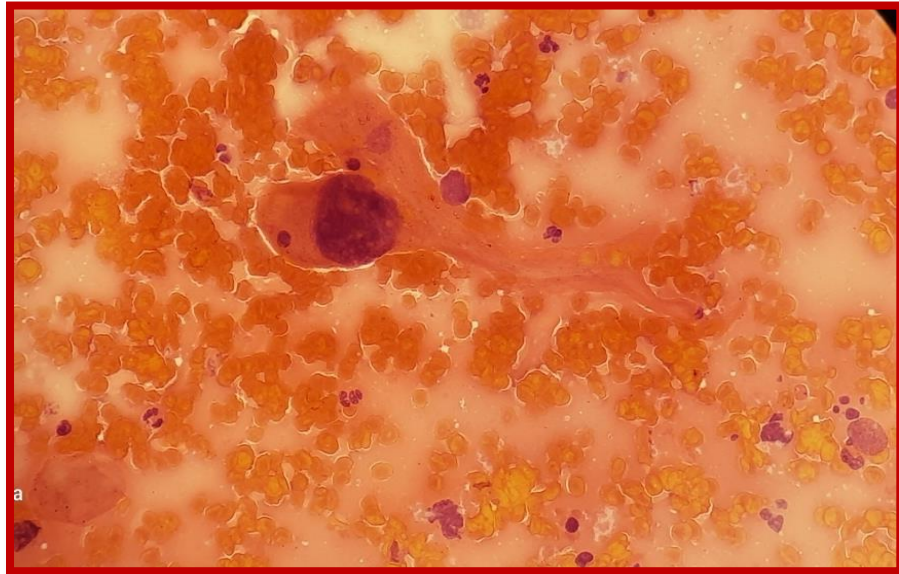


Figure 28: Cellules malpighienne fusiformes et des formes bizarres :
Carcinome épidermoïde **Objectif×40 (photo personnel)**

II.6. Atypique de cellules Glandulaires (AGC)

Sous microscope Nous observons ces modifications :

- ✓ Les noyaux augmenté leurs volumes et l'existence des noyaux nus
- ✓ Les cellules pertes leurs architecteurs et le forme de nid d'abeille
- ✓ la forme Rosette est présente (Figure 29)
- ✓ Anisocaryose et Noyaux allongés
- ✓ Chromatine finement ou modéré granulé
- ✓ Cytoplasme peu abondante
- ✓ Les borde de cellules mal définie

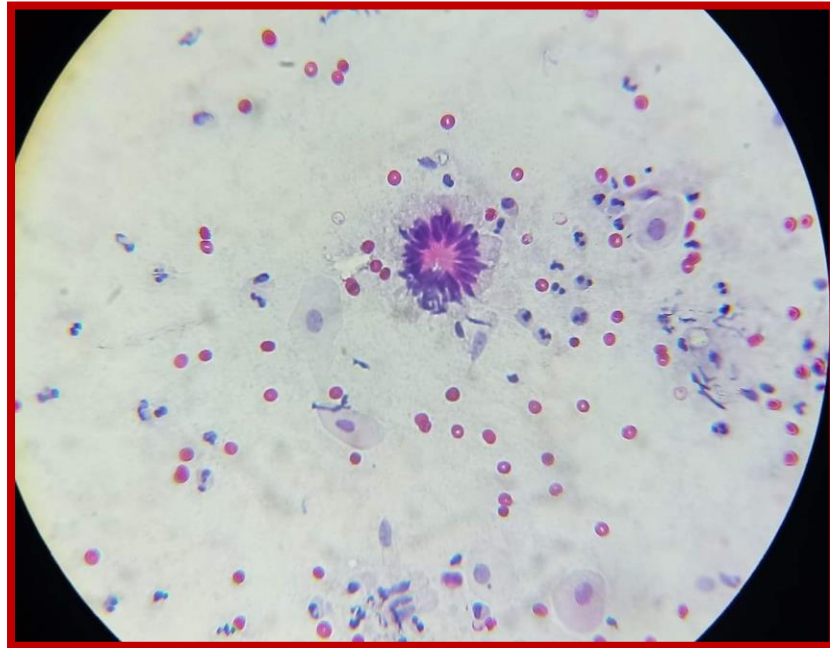


Figure 29: cellules glandulaire perte leur architecture, forme de Rosette : AGC Lésionnelle. **Objectif ×40** (photo personnel).

II.7. Adénocarcinome

Cancer des cellules glandulaires

Nous observons sous microscope ces modifications :

- ✓ Grosses cellules malignes et leurs groupements tridimensionnels
- ✓ Arrangements des cellules irréguliers et pertes complètement leurs architectures (le palissadique et le nid d'abeille)
- ✓ Atypies nucléaires marquées
- ✓ Souvent cellules isolées
- ✓ Grosses Noyaux ronds et allongés
- ✓ Hyperchromatines
- ✓ Nucléoles prominent avec des formes anormaux (micronucléoles ou macronucléoles) (Figure 43)

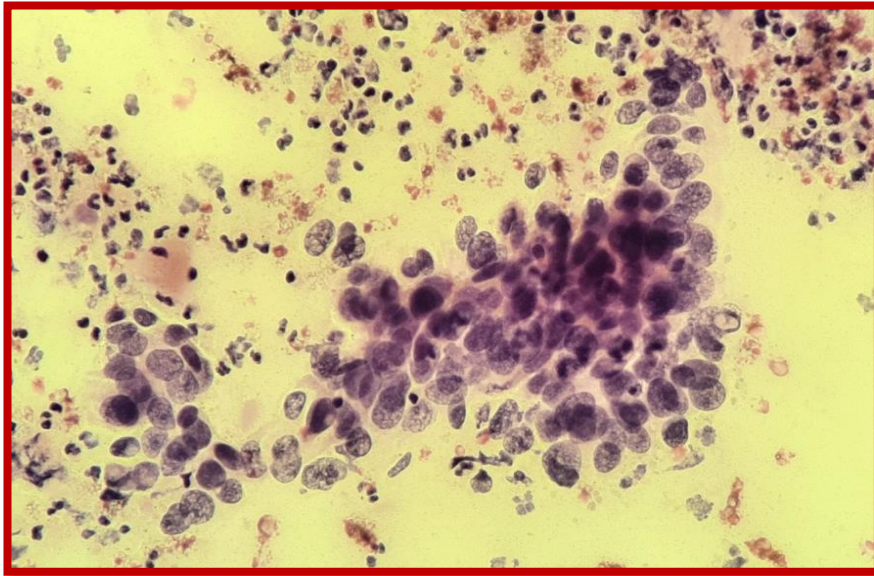


Figure 30:Adénocarcinome de l'endocol Objectif $\times 40$
(photo personnel)

III. Discussion

Le cancer de la femme, y compris le cancer du sein, du col de l'Utérus et de l'ovaire, sont la cause de certaines de meilleurs de décès prématuré, l'OMS reconnaît l'importance du cancer de col Utérin et des autres maladies liées au papillomavirus humain (HPV) entant que problème de santé mondiaux (OMS, 2014), l'intérêt du dépistage systématique par le FCU consiste en la recherche de lésions précancéreuses, et la découverte de ces dernière permette de traiter précocement ce cancer aux stades pré-invasifs. (Boublenza, 2012)

Dans la plupart des payes développés, on conseille les femmes d'avoir leur premier frottis peu de temps après leur 1er rapport sexuel et de le répéter à un intervalle de un à trois ans, toutefois, dans les payes en développement (comme l'Algérie), la plupart des femmes n'ont jamais eu un frottis. Sachant que le cancer du col de l'utérus commence le plus souvent chez les femmes de plus de 40 ans et qu'une dysplasie avancée est en général détectable environ dix ans avant que le cancer ne se développe, quand les ressources de programme sont limitées, le dépistage devrait d'abord se concentrer sur les femmes dans la trentaine et quarantaine (Lori et Yvette, 2004).

Dans notre étude, le nombre des femmes orienté au centre pour le 1^{er} frottis de dépistage est progressive, proportionnel directement aux années 2015 à 2019, sauf l'année de l'épidémie de coronavirus (2020) et le tranche d'âge les plus touché par des lésions des cellules épithéliales c'est l'âge entre 40 et 44 ans.

Dans notre région, l'âge de mariage et donc l'âge de 1^{er} rapport sexuel de malades qui présentant des anomalies des cellules épithéliales est entre 11 et 30 ans, et la tranche d'âge le plus touché par ces lésion (2015-2020) est l'âge entre 18 à 24 ans, et selon la société Canadienne de Cancer (2016), l'activité sexuelle des jeunes âgées entre 15 et 20 ans accroît le risque du Cancer de Col de l'Utérus, cette hausse serait attribuable aux changement qui se produisent dans le Col lors de la puberté, et, qui rendraient cette région plus vulnérable aux lésion. D'autre part, plus les premiers rapports sexuels sont précoces, plus le risque de ne pas éliminer le virus de HPV est élevé (SCC, 2016).

On constate que la majorité des malades qui présentant des anomalies dans les cellules épithéliales dans la FCU 1, ont utilisé une contraception orale et les moins d'Elles sont ménopausiques (en relation avec l'âge de malades) (2015-2020), ces résultats sont en concordance avec les résultats d'une réalisée par l'IARC (l'International Agency For Resech on Cancer)et d'après Agence Nationale d'accréditation et Evaluation en santé (ANEAS, 1999) , qui montrant la persistance de l'infection de l'infection à HPV est à relation étroite

avec l'exposition hormonale (Contraception oral) , et le nombre de grossesses. Ceux qui sont expliqués que le risque relatif du Cancer de Col de l'Utérus augmenté en fonction de la durée d'Utilisation des Contraceptifs.

Dans la notion de la Tabagisme n'a été trouvée chez les malades de notre population dans les deux cas, la première c'est qui confirme l'argument de Brintom (Brintom et *al.* 1989) signalant que le Tabagisme reste encore très peu fréquent chez les femmes ; et la seconde c'est que l'existence d'une négligence totale dans le coût de Tabagisme qui considère comme une imperfection dans notre société.

Les anomalies des cellules épithéliales au niveau l'exocol (les cellules malpighiennes) présentent 70.7% des anomalies de cellules épithéliales et 29.3% des cellules cylindriques de l'endocol (2015-2020), La prédominance du carcinome épidermoïde par rapport à l'adénocarcinome est en accord avec la littérature avec une proportion de 80% à 90% pour les carcinomes épidermoïdes et de 10% à 20% pour les adénocarcinomes (Boublenza I, 2014).

D'après ces résultats on peut dire que la participation des femmes au dépistage est un peu active, et les services de santé doivent faire un programme pour améliorer la santé et sauver la vie des femmes, en parallèlement, il est important de organiser des actions pour sensibiliser la population à la prévention et au dépistage du cancer de col de l'utérus.

IV. Conclusion

Le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer chez la femme dans le monde. Les papillomavirus humains (HPV) sont classés en fonction de leur potentiel oncogène. Les types d'HPV à haut risque (HPV-HR) peuvent provoquer le Cancer du col de l'utérus (CCU). La persistance d'une infection génitale par l'HPV-HR est un facteur de risque nécessaire du CCU, mais d'autres cofacteurs de risques (endogènes lié à l'hôte et comportementaux) joueraient un rôle dans le développement du CCU. L'examen cytologique (frottis cervico-utérin) consiste en une 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. L'étude cytologique est une recommandation dans plusieurs pays comme la nôtre pour prévenir la progression vers le CCU. Notre étude avec ces objectifs a parmi de conclure que :

Le nombre des femmes orientés pour effectuer un 1er frottis Cervico-Utérin (FCU1) varie d'une année à l'autre avec une fréquence maximale enregistrée en (2020), avec une prédominances de tranches d'âges (30-34),(35-39),(40-44) et (45-49) .La fréquence Les malades qui ont montré des anomalies et des lésions des cellules épithéliales varie entre 0.86 % (2018) et 3.84% (2015). Ces derniers ont été réparties sur plusieurs tranches d'âges presque équitablement : (30-35), (40-44) qui sont parmi les tranches d'âges les plus orientés vers ce centre de dépistage et des tranches d'âges (50-54), (55-59) et (60 et +) qui ne font pas partie des tranches d'âges les plus orientés vers ce centre.

La contraception orale et l'état Ménopausique, la métrorragie et métrorragie provoqué peuvent jouer un rôle de facteur de risque.

La fréquence d'orientation des femmes vers le centre de dépistage de référence n'a pas observé une évolution au cours des années (2015-2020).ceci est accompagnée d'une absence de retour des malades pour une deuxième lame pour vérifier l'évolution des lésions précancéreuses. Ce qui impose de revérifier les différents pour assurer l'intégration de nos cliniciens et de nos femmes dans ce programme national de dépistage du cancer du col qui doivent être sensibilisés de l'importance de dépistage pour prévenir cette pathologie.

Les renseignements qui peuvent aidé à déterminer les facteurs de risque et adapter par la suite des moyens de préventions et de lutte de cette pathologie ne sont pas toujours mentionnés sur les fiches de renseignement.

LISTE DES REFERENCES :

A :

- 1- **Ancelle-Park, R., Autran, B. et al.(2007).** Comité Technique Des Vaccinations :Conseil Supérieur d'Hygiène Publique, Groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus, France, P : 01-85
- 2- . **Alain, S., Hantz, S.(2010).** Papillomavirus : Les Virus Et La Physiopathologie De l'infection, François Denis Service De Bactériologie-Virologie-Hygiène, Hôpital Dupuytren, CHU De Limoge, 13(01) P:5-9
- 3- **Arbyn, M., Castellsague, X., Sanjose, S., Brun , L ., Saraiya , M ., Bray , F, et al (2008).** Worldwideburden of cervical cancer . Ann Oncol, 22(12) P :2675-2686.
- 4- **Asselah, F., Boudriche, A., Chaoui, N., Benserai, FZ., Kaddouri, A., Slimani, (2016).** Cytopathologie De Dépistage Des Précurseurs Et Du Cancer Du Col De l'Utérus, Institut National De Sante Publique Algerienne, 2éme Edition, P : 01-214

B :

- 5- **Bargy, F., Morel-Bouvattier, C., Beaudouin, S. (2008).** Ambiguïtés sexuelles, edition Elsevier, France, P :14

Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/163227/ambiguites-sexuelles>.

- 6- **Baseman, JG., Koutsky, LA. (2005).** The epidemiology of human papillomavirus infections , National Library of Medicine.

Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15753008>

- 7- **Basaran, M., Usual, D., Aydemir, C. (2009).** Hymen Sparing Surgery For Imperforate Hymen: Case Reports And Review of Literature, National Library of Medicine, P : 61- 64

Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19646660>.

- 8- **Beaudin, S., Naspetti, M., Montixiles, CH. (2015).** papillomavirus humains : actualisation des connaissances Dossier scientifique à destination des enseignants, informations et ressources, Pdf,

Disponible Sur :

<http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-etvaccination/thematiques/virus-et-immunité/hpv-actualisation-des-connaissancesv13.pdf>.

- 9- **Belot, A., Grosclaude, P., Bossard, N., Jouglu, E. and Benhamou, E. (2008).** Cancer incidence and mortality in France over the period 1980 -2005 rev epidemiol santé publique. P : 159-175

- 10- **Body, G., Darai, E., Luton, D., Marès, P. (2017).** Gynécologie Obstétrique, Edition ELSEVIER MASSON, Paris, 3ém Edition, P : 167 -186
- 11- **Bouhadeb, A., Asselah, F.,Boudriche, A., Chaoui, N.,Benserai, FZ., Kaddouri, A., Slimani. (2016).** Cytopathologie de Dépistage des Précurseurs et du Cancer du Col de l'Utérus, Institut National de Sante Publique, 2éme Edition, P :01-214
- 12- **Burd, EM. (2003)** Human papillomavirus and cervical cancer. Clin MicrobiolRev. 16(1)
P :1-17
- 13- **Brinton et al. (1989).** Société canadienne de cancer, P :16 .Disponible sur :
<https://www.cancer.ca/fr-ca/get-involved/events-and-participation/home-march/?region=qc>

C:

- 14- **Canfell, K., Sitas, F., Beral, V. (2006).** Cervical cancer in Australia and the United Kingdom: comparison of screening policy and uptake, and cancer incidence and mortality, P:482-486.
- 15- **Cazal, J. (2017).** Vers Un Seul Test De Dépistage Du Cancer Du Col De l'utérus, Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Toulouse Faculté Des Sciences Pharmaceutiques, P:15-90.
- 16- **Coursaget, P., et Touzé, A. (2006).** Les vaccins contre les papillomavirus. Virologie. 2;10(5).

D:

- 17- **Denis, F., Hanz, S., Alain, S. (2008).** Persistance Et Récidive De l'infection A Papillomavirus. Gynécologie Obstétrique & Fertilité ; P :36-440.
- 18- **Djrboua, L., Bentrha, F. (2015).** Thèse de Master . Constantin. Les examens anatomopathologiques dans le Diagnostic du cancer du col de l'utérus. Sciences de la Nature et de la Vie. P : 9-24.
- 19- **Dürst, M., Kleinheinz, A., Holz, M., Gissman, L. (1985).** The Physical State Of Human Papillomavirus Type 16 DNA In Benign And Malignant Genital Tumors. P: 15-60

F:

20- **Favre, M.** Structural polypeptides of rabbit, bovine, and human papillomaviruses. *J Virol*, 15(5) P:1239-1247.

21- **Farne, A. (2019).** Le Papillomavirus Humain Et La Vaccination Anti-HPV En France : Comparaison Au Système Australien Et Etude Mettant En Evidence Les Freins A Cette Vaccination. Thèse de Doctorat en Pharmacie ,Université De Bordeaux U.F.R Des Sciences Pharmaceutiques, P : 01-107

22- **Ferlay, J., Soerjomataram, JE., Ervik, M. (2012).** L'incidence du cancer et de la mortalité dans le monde, Centre international de recherche sur le cancer, v10.

23- **Forouzanfar, MH., Foreman, KJ., Delossantos, AM., Lozano, R., Lopez, AD., Murray, C, et al. (2011).** Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet*.378(9801) P:1461-1484.

24- **François, B., Norbert, I. (2018).** Dépistage du cancer du col de l'utérus : des évaluations pour mieux l'organiser. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*,

Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plan-Cancer-2014-2019>

25- **Fuchs, PG., Pfister, H. (1994).** Transcription Of Papillomavirus Genomes. *Intervirology* P:37-159.

G:

26- **Ghowlth., Broker, TR.(1994).** Papillomavirus DNA Replication. *Intervirology* , P: 150-158

27- **Gompel, C., Koss, LG.** Cytologie Gynécologique Et Ses Bases Anatomo-Clinique, Edition Paradel, Paris, P :32-34

28- **Gompel, C., Leopold, GK. (1996).** Cytologie Gynécologique Et Ses Bases Anatomo-Clinique, Edition Paradel, Paris, P : 36-200

H:

29- **Habbema, D., Brown, ML. (2012).** Cervical cancer screening in the United States and the Netherlands: a tale of two countries. *Milbank Q.* P:5-37.

30- **Hantz, S. (2010).** Diagnostic Des Infections A Papillomavirus: Etats Des Lieux Et Perspectives. Limoges : S.N. ,Vol. 13

31- **Haut Autorisé de Santé (HAS) (2010)**. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer invasif du col utérin.

32- **Haute Autorité de Santé (HAS) (2015)**. Généralisation du dépistage du cancer du col de l'utérus ,synthèse et étude médico-économique /phase 1 .

Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1009772/fr/etat-des-lieux-et-recommandations-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-en-france).

33- **Hebner, CM., Laimin, LA. (2006)**. Humanpapillomaviruses:basicmechanisms of pathogenesis and oncogenicity. Rev Med Virol. 16(2) P:83–97.

34- **Howley, PM., Lowy, D. (2007)**. Papillomaviruses. Fields Virology. Harvard : Lippincott,

Médecine Sorbonne Université (FMPMC-PS), 2015, Gynécologie: Niveau DCEM2.
Disponible sur :<http://Www.Chups.Jussieu.Fr/Polys/Gyneco/POLY.Chp.21.Html#ID-282>

J:

35- **Institut National du Cancer France. (2020)**. Dépistage Du Cancer Du Col De L'utérus :Organisation du programme de dépistage organisé, centre de Corrdination.

36- **Institut National Du Cancer (INC) (2017)**.

Disponible sur : <Http://Www.E-Cancer.Fr/Patients-Et-Proches/Lescancers/Cancer-Du-Col-De-L-Uterus/Le-Col-De-L-Uterus> (Dernière Visite Le 06/10/2017

J

37- **Jéhannin-Ligier, K., Dantony, E., Bossard, N., Molinié, F., Defossez , G., Daubisse-Marliac, L.(2017)**. Rapport technique - Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en Santé Publique . Disponible sur :

http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2008/cancer_col_uterus_2008/index.html

38- **Jesus, C., Callet, N. (2016)**.

Disponible sur :https://www.doctissimo.fr/html/dossiers/cancer_col_uterus/11130-cancer-col-uterus-symptomes.htm

K:

- 39- **Kamina, P., Richer, JP., Scepi, M. (2003).** Anatomique Clinique De l'appareil Génital Féminin. EMC, Gynécologie, P : 10-28.
- 40- **Kolthoff, SK., Hestbech, MS., Jørgensen, KJ., Brodersen, J.** Do invitations for cervical screening provide sufficient information to enable informed choice.
- 41- **Kodio, A. (2020).** Prevalence de l'infection a Papillomavirus et des lésions précancéreuses du col de l'uterus à sikasso, Thèse de Doctorat en Médecine, Université De Mali, P :01-91

L:

- 42- **Laared , N.(2006).** Les cancers du col utérin. Thèse de doctorat en médecine, université de Casablanca.
- 43- **Lansac, L., K, Haguenoer . (2019).** Grand Liver De La Gynécologie, P : 96
- 44- **Lejeune, J. (2011).** Thèse de doctorat En Médecine Caractéristiques Médico-Légales De l'examen Gynécologique Normal Comparé A Celui De Victimes d'agression Sexuelle , université Henri Poincaré, Faculté de médecine de nancy, P : 47-54.
- 46- **Louis-Sylvestre, C. (2010).** Malformations Congénitales De La Vulve. EMC, Gynécologie, P :07 –115
- 47- **Lori, A. , Yvette, C. (2004).** Population Reference Bureau –Alliance For Cervical Cancer Prevention ,Prévenir Le Cancer Du Col De L'utérus De Parle Monde . Edition Eriksen Translation , Inc .

M:

- 48- **Monsonogo, J. (2016).** Nouvelles **Orientations** Pour Le Triage Des HPV Positifs Dans Le Dépistage Du Cancer Du Col Utérin. Genesis, P :192.
- 49- **Munoz, N., Bosch, FX., Sanjose, S., Herrero, R., Castellsague, X., Shah, KV., et al. (2003).** Epidemiologic classification of human papillomavirus types associatedwith cervical cancer. N Engl J Med.348(6) P :518-527.

N:

50- **Nicolas, D. (2008).** Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus : État des connaissances – Actualisation 2008, Institut de veille sanitaire,pdf,

Disponible sur :

http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2008/cancer_col_uterus_2008/index.html

O:

51- **Organisation Mondiale De La Santé (OMS) (2017).** La Lutte Contre Le Cancer Du Col De l'utérus: Guide Des Pratiques Essentielles.

Disponible sur:

<http://Apps.Who.Int/Iris/Bitstream/10665/254713/1/9789242548952Fre.Pdf?Ua=1>

52- **Ostör, AG. (1993).** Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol, P : 186-92.

P:

53- **Pr Wendum, D. (2019).** Anatomie Et Cytologie Pathologiques, Edition Elsevier Masson France, 3ème Edition, P :120-121

Q:

54- **Quéreux, C., Bory, JP., Graessli, O. (2007).** Condylomes acuminés [Internet]. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français.

Disponible sur : http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2007_GM_027_quereux.pdf

S:

55- **Santé publique France (SPF) (2019).** Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n°3-4 Amiante : la surveillance des expositions et de l'impact sanitaire sur la population reste nécessaire.

Disponible sur :

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-etoutils/Bulletin-de-veille-sanitaire>

56- **Suisse Contre Le Cancer . (2010)**. Une information de la ligue contre le cancer pour les Personnes concernées et leurs proches, Berne, P : 21-31

W:

57- **Walboomers, JM., Jacobs, MV., Manos, MM., Bosch, FX., Kummer, JA., Shah, KV., et al. (1999)**. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 189(1) P :12–9.

58- **Wentzensen, N., Ridder, R., Klaes, R., Woerner, S. (1999)**. Characterization Of Integration Sites Of Human Papillomavirus DNA In Dysplastic And Neoplastic Cervical Lesions. In : Charleston : 17th International Papillomavirus Conference, P : 189.

Y:

59- **Younes, E. (2019)**. Cancer Du Col Utérin Etude Anatomopathologique, Thèse de Doctorat En Médecin, Faculté De Médecine Et De Pharmacie Marrakech, Maroc, P : 58-60

Z:

60- **Zhao, C., Yang, H. (2012)**. Human papillomavirus DNA detection in women with normal and abnormal cervical Papcytology. Diagnostic Histopathol. 18(8) P : 341-347



LES ANNEXES

Annexe 01 :

LEXIQUE DE LA CYTOLOGIE DU COL UTERIN

(TRANBALOC P ,1996 ; GOMPEL et KOSS, 1996 ; OMS 2020)

Acidophile : Terme signifiant une affinité tinctoriale pour les colorants acides. En pratique, les cellules acidophiles ou éosinophiles (terme synonyme) ont un cytoplasme rose aux colorations usuelles. Sous l'influence des estrogènes, on observe une majorité de cellules éosinophiles, l'indice éosinophilique est donc élevé.

Actinomycose : Infection parfois observée chez les patientes porteuses d'un DIU. L'agent pathogène est représenté par des bactéries filamenteuses donnant des agrégats denses basophiles sur les frottis.

Adénocarcinome

Cancer développé à partir de la muqueuse glandulaire endocervicale. Le diagnostic cytologique en est difficile, car la lésion desquame peu et les anomalies nucléaires sont souvent minimes.

Anisocytose : Inégalité de taille des cellules, les unes par rapport aux autres. S'observe dans les dysplasies.

Anisocaryose (ou anisonucléose) : Inégalité de taille des noyaux des cellules, les uns par rapport aux autres. S'observe dans les dysplasies.

ASC : (Atypical Squamous Cells): terme qui remplace actuellement ASCUS dans le système de Bethesda 2014. Les ASC comprennent les ASC-US et les ASC-H.

ASC-US : (Atypical Squamous Cells - Undetermined Significance): dans le système de Bethesda 2014, cette abréviation a un sens beaucoup plus restrictif que dans le système de précédent de 1993. Il s'agit d'éléments anormaux mais non caractéristiques, qui pourraient éventuellement correspondre à une lésion de bas grade.

ASC-H : (Atypical Squamous Cells – without exclude HSIL): ou cellules malpighiennes atypiques sans pouvoir exclure une lésion de haut grade. Contrairement au ASC-US pour lesquelles l'hésitation diagnostique concerne une lésion de bas grade, le doute concerne ici une lésion de haut grade. La prise en charge diagnostique doit être la même que si on avait porté le diagnostic de lésion de haut grade.

ASCUS : (ATYPICAL Squamous Cells of Undetermined Significance) : terminologie de la première version de Bethesda et qui n'est fourni ici que pour mémoire : cellules

malpighiennes atypiques de signification indéterminée (incertaine). Catégorie de frottis anormal qui correspond à des modifications cellulaires équivoques, plus marquées que les anomalies réactionnelles ou dystrophiques mais insuffisamment sévères pour évoquer une lésion intraépithéliale. Cette zone d'incertitude bien admise actuellement, représente un doute légitime pour le cytopathologiste. Les ASCUS ne correspondent biologiquement à des précurseurs de lésions de haut grade.

Ils peuvent effectivement dans un petit nombre de cas, correspondre d'emblée à une dysplasie ou à un carcinome mais le plus souvent il s'agit de modifications équivoques réactionnelles ou dystrophiques (infection, inflammation, phénomènes de métaplasie et de réparation, parakératose, atrophie, radiothérapie et chimiothérapie) qui sont dites alors dans ce cadre.

Bethesda (système de) : En abrégé TBS ; classification cytologique des frottis cervico-utérins proposée à Bethesda aux Etats-Unis en 1988 puis révisée en 1993, puis enfin en 2001. Ce système a toutefois été élaboré suite à un consensus international et n'est donc pas purement américain.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) déclare en 1998 : Le système de Bethesda doit être utilisé pour formuler les résultats du frottis et consacrer ainsi l'usage de cette classification en France.

Une réponse conforme au système de Bethesda implique :

Une appréciation de l'interprétabilité : frottis bien interprétable (adéquat) ; frottis interprétable mais limité par... (Polynucléaires ou globules rouges trop nombreux, absence de cellules endocervicales ou exocervicales...) ; non interprétable (cellules sur moins de 10% de la surface de la lame, matériel purulent...)

*Une description des aspects morphologiques observés.

*Une conclusion précise qualifiée dans le TBS : frottis normal ; modifications bénignes ; anomalies épithéliales : ASCUS ou AGUS ; SIL de bas grade (condylome, dysplasie modérée = CIN I, dysplasie sévère CIN II, carcinome in situ = CIN III), carcinome invasif. Ces subdivisions ont été légèrement modifiées dans la dernière version.

*On pourra ajouter s'il y a lieu des recommandations de conduite à tenir.

*Carcinome épidermoïde infiltrant

*Tumeur née à partir de la muqueuse malpighienne exocervicale. Les cellules tumorales sur le frottis, sont parfois difficiles à individualiser du fait du fond hémorragique, inflammatoire ou nécrotique, expliquant le risque de faux négatifs, paradoxalement plus élevés que dans les dysplasies.

Carcinome épidermoïde ou malpighien in situ Prolifération développée au sein du revêtement malpighien, sans détruire la membrane basale et donc sans envahir le chorion sous jacent. Les cellules tumorales sont d'aspect plus monomorphe que celles du carcinome infiltrant et le fond du frottis est plus propre.

Caryolyse : Variété d'altération nucléaire observée au cas de mort cellulaire. Le noyau est totalement détruit, lysé.

Caryopycnose : Variété d'altération nucléaire observée au cas de mort cellulaire. Le noyau devient très petit, punctiforme avec une chromatine dense. Au niveau de l'épithélium exocervical, les cellules de couches superficielles qui meurent puis s'exfolient ont des noyaux pycnotiques. Cette maturation est sous la dépendance des estrogènes qui induisent une élévation de l'indice caryopycnotique.

Caryorrhesis : Variété d'altération nucléaire observée au cas de mort de cellules : la chromatine du noyau est fragmentée en petites mottes.

Chlamydirose : Infection due à micro-organisme GRAM négatif intracellulaire, à transmission sexuelle, responsable de cervicites, endométrites et salpingites. Sur les frottis l'aspect est évocateur et constitué par les vacuoles cytoplasmiques centrées par une inclusion arrondie acidophile de taille variable. Ces images ne sont toutefois pas spécifiques.

CIN : (Cervical Intraepithelial Neoplasia) : la néoplasie cervicale intraépithéliale est un concept introduit en 1968 par Richart et qui recouvre en grande partie les notions de dysplasie définies au début des années 60 par l'OMS. Il est destiné à aplanir les difficultés d'interprétation entre dysplasie sévère et carcinome in situ. Primitivement conçue par les cytologistes.

- la CIN I correspond à la dysplasie légère
- la CIN II correspond à la dysplasie moyenne
- la CIN III correspond à la dysplasie sévère et au carcinome in situ

Clue cells : Cellules malpighiennes recouvertes par de petits bacilles. Cet aspect est évocateur d'une infection à *Gardnerella vaginalis*.

Condylome : Il s'agit d'une lésion liée à l'infection par le papillomavirus (HPV). Les condylomes peuvent être végétants et papillaires (condylome accuminé) mais dans la majorité des cas, au niveau du col utérin, il s'agit d'une lésion plane : le condylome plan, qui se développe à partir de la zone de jonction à la fois sur l'exocol et dans l'endocol.

Les virus impliqués sont le plus souvent HPV6 et 11 (sur les lésions à faible potentiel d'évolutivité vers le risque de malignité) mais aussi, moins fréquemment HPV16, HPV18, HPV33 (qui sont responsables des lésions à risque d'évolutivité vers la malignité plus

important). Ces derniers types de virus sont presque constamment retrouvés dans le génome des cellules malignes à ce niveau. La filiation condylome, lésions précancéreuses et carcinome est bien admise actuellement. Le condylome se traduit cytologiquement par la présence de koilocytes, de cellules dyskératosiques et parakératosiques, d'anomalies nucléaires évocatrices (noyaux viraux).

Cytobrosse : Petite brosse cylindrique introduite dans le canal cervical. Elle est l'instrument idéal pour explorer avec certitude la zone de jonction où survient l'immense majorité des lésions cervicales.

Cytologie en phase liquide (ou cytologie en couche mince) : Technologie nouvelle dans laquelle les cellules recueillies sont mises immédiatement en suspension dans le liquide fixateur. Au laboratoire, le prélèvement est homogénéisé par dispersion puis un échantillon représentatif est recueilli par cytocentrifugation ou par filtration et étalé en une couche mince. Ces opérations sont automatisées. Cette technique en cours de validation en France, semble améliorer notablement les résultats de la cytologie cervico-utérine en particulier dans les cas de FCU d'interprétation délicate par l'inflammation, hémorragie ou trop riche.

L'amélioration qualitative est beaucoup plus discutée actuellement en ce qui concerne les lésions ASCUS ou CIN.

Déciduose : Lors de la grossesse apparaissent parfois dans le chorion du col des plages de cellules décidualisées. Sur le frottis ces éléments ont un noyau souvent de grande taille, parfois irrégulier pouvant évoquer une dysplasie.

Desquamation (ou exfoliation) : Dissociation des cellules des couches superficielles d'un épithélium malpighien qui se séparent les unes des autres et sont facilement recueillies par la spatule lors du frottis.

Doderlein : Bacille physiologique qui a la capacité de métaboliser le glycogène en produisant de l'acide lactique. Une multiplication importante de ce bacille aboutit à la destruction des cellules intermédiaires (riches en glycogène). Sur le frottis, on observe les bacilles sous forme de petits bâtonnets et de nombreux noyaux nus (sans cytoplasme), c'est la cytolyse. Elle s'observe en deuxième partie de cycle et assez fréquemment sous traitement estro-progestatif. Lorsqu'elle est très importante, elle peut gêner l'analyse du frottis.

Dyscaryose : Anomalie nucléaire observée dans les dysplasies, caractérisée essentiellement par une irrégularité de la forme du noyau qui n'est plus rond comme

normalement. Il est de plus, augmenté de volume et présente des anomalies de sa chromatine qui devient densifiée, c'est l'hyperchromatisme.

Dyskératose : Trouble de maturation à l'échelon cellulaire, en réalité variété de mort cellulaire. Les cellules sont de petite taille, à cytoplasme éosinophile. S'observe dans des circonstances variées : dystrophies, inflammations diverses, infections à HPV, à la suite d'un traitement laser...

Dystrophie : Trouble tissulaire ou cellulaire généralement réactionnel et réversible, de nature bénigne. A opposer à la dysplasie. La dystrophie est souvent d'origine hormonale ou métabolique voire due à un traitement (laser, radiothérapie...). La radiothérapie peut induire des modifications cellulaires impressionnantes (dystrophies post-radiques) posant des problèmes de diagnostic cytologique difficile.

Ectropion : Répond à une exagération de l'éversion physiologique de la muqueuse endocervicale, supérieure à 5mm par rapport à l'axe du col. Sa définition est clinique. Il se traduit sur le frottis par de nombreux placards d'éléments glandulaires associés à des cellules parabasales de remaniement "métaplasique". Ce processus de réparation est parfois difficile à différencier d'une dysplasie.

Endocol : Partie glandulaire du col débutant au niveau de l'orifice cervical. Elle est recouverte par un épithélium cylindrique simple, unistratifié et mucosécrétant, s'invaginant (en se ramifiant) dans le chorion pour constituer les récessus glandulaires endocervicaux.

Sous l'épithélium, de surface ou de glandes, on individualise des cellules de réserve assurant la régénération de la muqueuse.

Eosinophile : acidophile.

Exocol : Partie "externe", intravaginale du col. Elle est recouverte par un épithélium malpighien (pavimenteux) non kératinisé. Il comporte une quinzaine de couches de cellules. On distingue schématiquement de la profondeur vers la surface, les cellules basales, les cellules intermédiaires (riches en glycogène et prenant le lugol) puis les cellules superficielles. A partir de l'assise basale germinatrice, les éléments se différencient, mûrent puis s'exfolient. Avec la spatule, on ne recueille que les cellules des couches superficielles et intermédiaires de l'épithélium.

Fond : Les éléments épithéliaux malpighiens et/ou glandulaires observés sur un frottis se situent dans un environnement appelé le fond. Celui-ci peut-être.

- Propre,
- Inflammatoire, renfermant des polynucléaires et/ou des lymphocyteshémorragique, riche en hématies.

- Nécrotique, comportant des éléments cellulaires altérés et des débris cellulaires.

HPV : Abréviation de Human Papilloma Virus. Les papillomavirus appartiennent à une famille de virus à ADN. On en dénombre une soixantaine de variétés. Ils sont impliqués dans la genèse du cancer du col. Les HPV de type 6 et 11 prédominent dans les condylomes et les HPV de type 16 et 18 (HPV oncogènes) prédominent dans les dysplasies modérées (CIN II) et sévères (CIN III).

Herpès : Virose donnant des aspects cytologiques souvent impressionnant mais caractéristiques : celles au noyau volumineux, homogénéisé, en verre dépoli-inclusions nucléaires acidophiles-cellules multinucléées.

Hyperchromatisme : Dans une cellule normale, le noyau possède une chromatine fine. Dans les dysplasies et les carcinomes, la chromatine se dispose en mottes irrégulières ; elle devient plus dense, hyperchromatique.

Hyperkératose : Trouble de maturation d'un épithélium malpighien. On distingue

- L'orthokératose (voir ce mot)
- La parakératose (voir ce mot).

Indices (ou index) : Pour apprécier l'état hormonal en cytologie, on a proposé divers indices évaluant le pourcentage des différents types cellulaires observés

- Indice éosinophilique (voir ce mot)
- Indice caryopycnotique (voir ce mot)
- Indice de maturation (voir ce mot).

Inflammation (du col de l'utérus) : Des germes et des polynucléaires s'observent fréquemment sur les frottis sans qu'ils témoignent forcément d'une cervicite. Les critères sont l'abondance des éléments inflammatoires et la présence de polynucléaires altérés. On identifie parfois un agent infectieux spécifique trichomonas, candida, herpès... Surtout, l'inflammation, si elle est intense, peut s'accompagner de modifications nucléaires réactionnelles pouvant simuler une dysplasie ou un carcinome, justifiant un frottis de contrôle après traitement. Devant une cervicite, il faut d'abord traiter l'infection avant de réaliser un frottis.

Intermédiaires (cellules) : Cellules provenant des couches moyennes de l'épithélium malpighien exocervical.

Elles sont nombreuses en deuxième partie de cycle (imprégnation lutéale) et au cours de la grossesse (cellules naviculaires).

Koïloocyte : Cellule pathognomonique de l'infection à HPV et de la lésion condylomateuse. C'est une cellule de type intermédiaire ou superficiel dont le cytoplasme présente une large clarification et dont le noyau (siège des viron) est irrégulier. Ces modifications nucléaires sont importantes car des clarifications cytoplasmiques s'observent également dans des dystrophies ou dans des inflammations diverses. L'infection à HPV s'accompagne souvent de troubles de maturation à type de parakératosique et de dyskératose.

Lésion malpighienne intra épithéliale : Terminologie cytologique utilisée pour désigner les anomalies épithéliales malpighiennes.

- La lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade comprend :
- Les infections à HPV ;
- Les dysplasies légères (CIN I)
- La lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade comprend :
- Les dysplasies modérées (CIN II) ;
- Les dysplasies sévères (CIN III).

Maturation : (indice de) Proportion, exprimée en pourcentage, des cellules parabasales, intermédiaires et superficielles, permettant d'apprécier l'état hormonal. L'indice de maturation est d'autant plus élevé que l'imprégnation estrogénique est importante.

Ménopause (aspect cytologique de) La vitesse d'installation de l'atrophie vaginale est très variable d'une femme à l'autre. Il est banal d'observer en péri-ménopause, au niveau de la muqueuse malpighienne cervico-vaginale, un état hyperestrogénique. En fonction des types cellulaires observés, on décrit divers aspects cytologiques de ménopause.

- Intermédiaire : cellules intermédiaires
- Subatrophique : cellules intermédiaires et parabasales
- Atrophique : cellules basales
- Dense ou de muqueuse dite "irrégulièrement stimulée" : cellules superficielles, intermédiaires et parabasales en proportion sensiblement égale.

En cas d'atrophie profonde, la muqueuse est souvent inflammatoire et on observe volontiers des modifications nucléaires impressionnantes, de nature dystrophique, mais justifiant un frottis de contrôle après traitement anti-inflammatoire et/ou estrogénothérapie locale.

Métaplasie : Transformation d'un tissu ayant une structure histologique donnée en un autre tissu. Au niveau du col la métaplasie est physiologique : en permanence la

muqueuse endocervicale éversée se transforme en une muqueuse malpighienne, définissant la zone de transformation. La métaplasie débute par une hyperplasie des cellules de réserve (voir Endocol). Celles-ci en s'orientant dans le sens malpighien édifient dans un premier temps un épithélium jeune, indifférencié (métaplasie immature), qui se différencie puis se charge progressivement en glycogène. Ce processus représente également le mode de réparation des ectropions. Il est bénin mais peut-être difficile à différencier cytologiquement et même parfois histologiquement (surtout en cas de métaplasie jeune, immature) d'une dysplasie.

Mycose : Les infections à candida se traduisent par la présence de filaments segmentés et/ou de spores sur un fond plus ou moins inflammatoire. Il s'y associe parfois des remaniements dystrophiques avec dyskératose pouvant justifier des frottis de contrôle après traitement.

Néoplasie cervicale intraépithéliale : Terme de la terminologie anglo-saxonne, CIN ou Cervical Intraepithelial Neoplasia. Synonyme de dysplasie.

Normal : Un frottis normal est un frottis correctement prélevé, bien fixé, suffisamment cellulaire et dont le fond ne gêne pas l'interprétation. Un fond hémorragique ou inflammatoire peut masquer les cellules épithéliales. Par définition

- Il ne comporte pas de cellules atypiques
- Son aspect cytologique est en concordance avec le contexte clinique (âge de la patiente, contexte hormonal)
- Il a intéressé la jonction exocol-endocol (squamo-cylindrique), point de départ de la plupart des néoplasies malpighiennes.

La jonction est en remaniement perpétuel du fait de l'éversion de la muqueuse glandulaire à l'orifice externe suivie de sa transformation en épithélium de type

malpighien (métaplasie). Ceci se traduit sur le frottis par des cellules parabasales de remaniement. Ces éléments associés à ces cellules glandulaires endocervicales témoignent que la jonction a été concernée par le prélèvement.

Noyaux nus : Noyaux isolés dépourvus de cytoplasme. S'observent en cas de cytolyse à Döderlein (voir ce mot). Les cellules glandulaires endocervicales sont souvent réduites à l'état de noyaux nus.

Orthokératose : Trouble de maturation avec kératinisation anormale de la surface d'un épithélium qui s'épidermise, donnant cliniquement à la muqueuse un aspect spontanément blanchâtre (leucoplasie). Il se traduit cytologiquement par des squames

cornées ou anucléées, éléments acidophiles sans noyau. Quelques squames isolées ne sont pas pathologiques. Sous la couche de kératine, l'épithélium peut-être normal, dysplasique voire exceptionnellement carcinomateux et la kératinisation peut constituer un écran à la desquamation malpighienne. Il faut donc se méfier des frottis pauci-cellulaires comportant des signes d'hypermaturation.

Papanicolaou : Classification des frottis qui tend à être abandonnée car elle ne tient pas compte du caractère significatif ou non du prélèvement ; les cytologistes ne donnent pas la même signification aux classes

- Classe I : frottis normaux
- Classe II : frottis inflammatoires et /ou dystrophiques
- Classe III : frottis dysplasiques et suspects
- Classe IV et V : frottis cancéreux

Certains cytologistes utilisent encore les classes I et II (pratique pour le gynécologue et rassurant pour la patiente).

Parabasales (cellules) : Trouble de maturation se traduisant par une kératinisation de la surface de l'épithélium avec persistance des noyaux. L'épithélium desquame sous forme de placards denses de cellules à noyau de petite, à cytoplasme acidophile. S'observe dans des circonstances variées, dystrophies, infections à HPV, dysplasies.

Para kératose : Trouble de maturation du revêtement malpighien se traduisant par la conservation anormale du noyau des cellules superficielles appelées à desquamer. Cet aspect se rencontre en particulier dans des lésions virales à HPV mais aussi dans des conditions irritatives, telles que mycoses, prolapsus etc....

Placards cellulaires : Amas de cellules agglutinées mal analysables, dans les frottis effectués dans la deuxième phase du cycle. Les oestrogènes au contraire favorisent une desquamation par cellules isolées. La période périovulatoire est la plus favorable pour obtenir un frottis de qualité.

Plicature : Aspect replié des bords cytoplasmiques des cellules. Elle est liée à l'imprégnation lutéale et s'observe en deuxième partie de cycle, au niveau des cellules intermédiaires.

Rapport nucléo-cytoplasmique Rapport existant entre la taille du noyau et du cytoplasme. Il est augmenté dans les dysplasies.

Réparation A la suite d'une lésion de la muqueuse (infection, ulcération...), ce processus assure la restauration d'une muqueuse normale. Les cellules en régénération, jeunes et actives peuvent poser des problèmes de diagnostic différentiel avec une dysplasie.

Le terme de réparation est également utilisé pour désigner la métaplasie malpighienne de l'éversion physiologique de la muqueuse endocervicale ou d'un ectropion.

Remaniement : Modification tissulaire ou cellulaire banale, physiologique ou réactionnelle.

Réserve (cellules de) : Cellules (normales) de petite taille, au rapport nucléocytoplasmique élevé, situées sous l'épithélium cylindrique endocervical, pouvant parfois sur le frottis évoquer une dysplasie.

SIL : (Squamous intraepithelial lesion) : instaurées par la classification de Bethesda, les lésions malpighiennes intraépithéliales sont destinées à remplacer les CIN de Richard, le terme "néoplasie" étant jugé excessif pour des lésions de bas grade.

Le système de Bethesda distingue 2 variétés de SIL :

- la SIL de bas grade ou **LSIL** (L pour low grade) qui correspond à la dysplasie légère, à la CIN I mais aussi au condylome viral, rangé dans cette catégorie. En français on trouve le terme LIEBG = lésion intra-épithéliale de bas grade.

- La SIL de haut grade ou **HSIL** (H pour high grade) qui correspond à la dysplasie moyenne et à la CIN III (dysplasie sévère et carcinome in situ). En français on trouve le terme LIEHG = lésion intra-épithéliale de haut grade.

Superficielles (cellules) : Cellules provenant de la couche superficielle de l'épithélium malpighien exocervical. Elles sont plus nombreuses en première partie de cycle (stimulation estrogénique).

Annexe 02 :

Fiche de résultats

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE LA SANTE DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

PROGRAMME NATIONAL DE DEPISTAGE DES LESIONS
PRECANCEREUSES ET DES CANCERS DU COL UTERIN

Wilaya Centre de prélèvement

Unité de dépistage

Frottis N° / / Fait par Date / / / / / /

Nom de jeune fille Prénom Nom de l'époux

Age : / / Profession Assurée sociale : Oui / Non /

DIAGNOSTIC CYTOPATHOLOGIQUE

/ Frottis non satisfaisant

Prélèvement rejeté, non technique / examiné, non satisfaisant /

Causes : Causes :

/ Frottis Satisfaisant pour l'interprétation

Cellules endocervicales : Présentes / Absentes /

/ Absence de lésion Intra épithéliale ou de signe de malignité :

Infections : Trichomonas / Mycose / Bactérie / Herpes / Chlamydia /

Modifications : Inflammation / Irradiation / Atrophie / DIU / autres /

/ Anomalie des cellules malpighiennes

/ Anomalie des Cellules glandulaires

• Atypies des cellules malpighiennes : ASC

ASC-US /

ASC-H /

• Lésion de Bas grade

LSIL (CIN1) /

(HPV : koilocyte) /

• Lésion de Haut grade

HSIL (CIN2, CIN3, CIS) /

• Carcinome épidermoïde /

/ Autre : Présence de Cellules endométriales

• Atypies des cellules glandulaires : AGC

AGC endocervicale /

AGC endométriale /

AGC sans autre précision (NOS) /

• AGC en faveur d'une lésion

AGC Endocervicale /

AGC Endométriale /

AGC sans autre précision (NOS) /

• Adénocarcinome InSitu : AIS endocervical /

• Adénocarcinome : endocervical /

Endométrial /

(NOS) /

RECOMMANDATIONS :

-Refaire dans les meilleurs délais / après traitement /

- Colposcopie / Biopsie / Curetage endocervical / et/ou endométrial /

-Refaire le frottis : dans 06 mois / dans 01 an / dans 03 ans /

-Test HPV /

Date

Cytotechnologiste

Superviseur

Annexe 03 :

Fiche renseignement de malades

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE LA SANTE DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

**PROGRAMME NATIONAL DE DEPISTAGE DES LESIONS
PRECANCEREUSES ET DES CANCERS DU COL UTERIN**

Wilaya / /

Centre de prélèvement / /

N° dossier : / / / / /

Frottis N° / /

Fait par Date / / / / / /

Nom de jeune fille Prénom Nom de l'époux

Age : / / Profession Assurée sociale : Oui / Non /

Adresse

Tél

- Gestation : / / Parité : / / ABRT / / DDR / / Ménopause depuis / / ans
- Contraception : Orale / / DIU / / Autres / /
- Age du 1er rapport : / / ans
- Nombre de partenaires : Patiente / / Epoux / /
- Tabagisme : Active / / Passive / / Non concernée / /
- Antécédents
- Gynécologiques :
- Généraux
- Thérapeutiques : TRT hormonal / / Chimiothérapie / / Radiothérapie / / Autre / /
- Motif de la consultation
- N° du Frottis antérieur / / / Lieu Résultat
- Signes cliniques Aspect du col
- EXOCOL / / ENDOCOL / / ENDOMETRE / /
- Nombre de lames envoyées au laboratoire : / / /
- Mode de fixation :



Université Larbi Tébessi- Tébessa
Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie
Département de Biologie Appliquée
Filière : Sciences biologiques
Spécialité : Microbiologie Appliquée
Année universitaire 2020/2021



Formulaire de levée de réserves après soutenance d'un Mémoire de Master

Données d'identification du candidats(es) :

Nom et prénom du candidat : ZEROUANA Amina

Intitulé du Sujet :

**Papillomavirus et Cancer du Col de l'Utérus : Dépistage cytologique et détermination des facteurs de
risque**

Données d'identification du membre de jury :

Nom et prénom : Menasria Taha

Grade : Maitre de Conférences 'B'

Lieu d'exercice : Université Larbi Tébessi- Tébessa

Vu le procès-verbal de soutenance de la thèse sus citée

Et après constatation des modifications et corrections

Je déclare en ma qualité de président de jury de soutenance que le mémoire cité remplit toutes les conditions exigées et permet au candidat de déposer son mémoire en vue de l'obtention de l'attestation de succès.

Le06/07/2021.

Président de jury de soutenance :

Dr Menasria Taha



Université Larbi Tébessi- Tébessa
Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie
Département de Biologie Appliquée
Filière : Sciences biologiques
Spécialité : Microbiologie Appliquée
Année universitaire 2020/2021



Formulaire de levée de réserves après soutenance d'un Mémoire de Master

Données d'identification du candidats(es) :

Nom et prénom du candidat : **ABDELLI Chaima**

Intitulé du Sujet :

Papillomavirus et Cancer du Col de l'Utérus : Dépistage cytologique et détermination des facteurs de risque

Données d'identification du membre de jury :

Nom et prénom : **Menasria Taha**

Grade : **Maitre de Conférences 'B'**

Lieu d'exercice : **Université Larbi Tébessi- Tébessa**

Vu le procès-verbal de soutenance de la thèse sus citée

Et après constatation des modifications et corrections

Je déclare en ma qualité de président de jury de soutenance que le mémoire cité remplit toutes les conditions exigées et permet au candidat de déposer son mémoire en vue de l'obtention de l'attestation de succès.

Le06/07/2021.

Président de jury de soutenance :

Dr Menasria Taha



Déclaration sur l'honneur de non-plagiat

(à joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e),

Nom, Prénom : A. Bdelli chaïma

Régulièrement inscrit(e) en Master au département : Microbiologie

N° de carte d'étudiant : 1915.3400.9753

Année universitaire : 2020/2021

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences Biologique

Spécialité : Microbiologie appliquée

Intitulé du mémoire : Papilloma Virus Humain et Cancer du Col de l'utérus : Dépistage cytologique et détermination des facteurs de risque

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité. Je certifie également que je n'ai ni recopié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité du plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de le refaire sur un sujet différent ;
- L'exclusion d'une année du master
- L'exclusion définitive

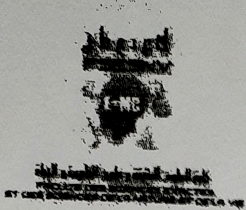


Fait à Tébessa, le :

Signature de l'étudiant(e) :

(Handwritten signature and red ink fingerprint)

(Handwritten notes in Arabic and French):
 مصادقة على توقيع
 عن السيد
 100339948
 2020/2021
 30 جوان 2021



Déclaration sur l'honneur de non-plagiat

(à joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e),

Nom, Prénom : Ferouana Amina

Régulièrement inscrit(e) en **Master** au département : Biologie

N° de carte d'étudiant : 19074021293

Année universitaire : 2020/2021

Domaine : Sciences Exactes et des sciences de la nature

Filière : Biologie

Spécialité : Microbiologie

Intitulé du mémoire : Papilloma virus et cancer du col de l'utérus, Dépistage cytologique et détermination des facteurs de risque.

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité. Je certifie également que je n'ai ni recopié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité du plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de le refaire sur un sujet différent ;
- L'exclusion d'une année du master ;
- L'exclusion définitive.

Fait à Tébessa, le 07 07 2021

Signature de l'étudiant(e) :

[Signature]

