

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Larbi Tébessi– Tébessa

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences
de la Nature et de la Vie
Département : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Biologie Appliquée
Option : Biochimie Appliquée



Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER
Thème

**Etude cytopathologique et
biochimique du cancer du col
de l'utérus lié à l'infection
par le HPV**

Présenté par :

M. HAFIANE Abderrahmane et M. GUERFA Zakaria
Soutenu le : **08 Septembre 2020**

Devant le jury composé de :

M^{me} BENAMARA.A
M^r GOUDJIL.T
M^r GHRISSI.B

MAA
MAA
MAA

Président
Encadreur
Examinatrice

Année universitaire : 2019 / 2020

Remerciements

**A Notre Maître et encadreur de thèse Dr GOUDJIL Taher
l'un des membres fondateurs de la biologie a l'université de Tébessa**

*Merci pour votre soutien et vos encouragements pendant toutes ces années,
Merci pour la confiance que vous nous accordez.*

Dédicaces

Je dédie ce travail:

A ma chère femme

Qui m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs

A mes chers enfants

Sadjida et Yahia

A ma chère mère,

A mon cher père,

Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard,

de me soutenir

A mes frères

A ma chère sœur et ses filles

Pour ses soutiens moraux et leurs conseils précieux tout au

long de mes études.

A mon cher binôme

Pour sa entente et sa sympathie.

Zakaria

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail:

A mon père,

*Tu m'as aidé à trouver ma voie au moment où j'étais égaré.
Merci d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir encouragé.
Merci de m'avoir poussé de faire ces études et d'arriver là où j'en suis
aujourd'hui.*

A ma mère,

*Tu as toujours cru en moi, tu m'as toujours soutenue et encouragé.
Tu es ma force et un vrai modèle de persévérance et de courage.
Merci pour tout ce qui tu m'apportes, pour ton amour infini.
Je t'aime trop.*

A Mon fils, Med Sanad,

*Merci mon ange d'illuminer ma vie et de me donner cette force d'avancer.
Merci d'avoir été patient quand je n'étais pas disponible pour amuser.
Je t'aime mon petit coeur.*

A ma femme,

*Tu m'as soutenu et supporté pendant toute la durée de cette Master.
Merci pour tout, le soutien, la patience, les encouragements.
Merci pour tout ton amour, ta foi en moi.*

**A Imane, Chorouk et Haifa, mes soeurs et mon frère, Dr Khaled
Sans oublié mon beau frère (le future docteur) Said,**

*Cette thèse me donne enfin l'occasion de vous remercier et de vous dire
combien je vous aime.*

A mon cher binôme

Merci seulement pour votre sourire

Abderrahmane

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Chapitre I : Etude Bibliographiques

1. Rappel anatomique et histologique du col utérin2

1.1. Anatomie du col utérin 2

1.2. Histologie d'un col normal 3

2. Histoire naturelle du cancer du col utérin4

3. Papillomavirus humain6

3.1. Présentation de virus HPV 6

3.2. Association des types de HPV avec le cancer du col utérin..... 6

3.3. Structure du virus..... 8

3.4. Mode de transmission de HPV.....9

3.5. Physiopathologie du cancer du col de l'utérus.....10

3.6. Vaccin et vaccination.....11

4. Incidence et mortalité du cancer du col l'utérus.....12

5. Les cofacteurs dans la progression de l'infection par le HPV..... 12

6. Dépistage, prévention et diagnostic.....13

6.1. Dépistage et prévention..... 13

6.2. Diagnostic..... 13

7. Traitements..... 14

Chapitre II : Matériel et Méthodes

1. Matériel15

2. Méthodes15

2.1. Recensement des cas de lésions spécifiques..... 15

2.2. Cytopathologie 15

Chapitre III : Résultats et Discussions

1. Etude cytopathologique	18
1.1. Variation physiologique du col utérin.....	18
1.2. Le col utérin pathologique.....	19
2. Recensement des différents cas de lésions du col	24
Conclusion	25
Références bibliographiques	26

Liste des abréviations

CIN : Néoplasie cervicale intraépithéliale

CIS : Carcinome in situ

EA50 : Eosine Azure 50

FUC : Frottis cervicaux utérin

HPV: Human papillomavirus

HSIL: High grade squamous intraépithéliale lesion

HSV2: Herpès simplex virus 2

IARC: International agency for research on cancer

INSP: Institut national de la santé publique

LCR: Long control region

LSIL: Low grade squamous intraépithéliale lesion

N/C: Rapport taille noyau sur taille cellule

OG6: Orange gradient 6

p53 : Protéine 53

PAP : Papanicolaou

pRB : Retinoblastoma tumour suppressor protein

Liste des tableaux

<i>N°</i>	<i>Titre</i>	<i>Page</i>
1	corrélation entre les différentes classifications	5
2	les principales caractéristiques des virus de cette famille	7
3	Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène	7
4	Propriétés biologiques des protéines HPV	8
5	Différent matériel de l'étude cytologique	15
6	Protocole de la coloration cytologique de Pap	17
7	Caractéristiques des lésions LSIL et HSIL	21

Liste des figures

<i>N°</i>	<i>Titre</i>	<i>Page</i>
1	Schéma de l'anatomie de l'utérus en vue frontale et endovaginale	2
2	Histologie de l'endocol, de la zone de jonction et de l'exocol	3
3	illustration schématique en vue endovaginale et frontale du développement du cancer du col utérin	4
4	Représentation schématique du génome du papillomavirus humain 16	8
5	Représentation d'une particule virale de HPV	9
6	Rôle des oncoprotéines E6 et E7 dans le processus de cancérisation suite à l'intégration de l'ADN viral des HPV	11
7	Etapas de prélèvement de FCU	16
8	Lames de FCU après coloration et montage	17
9	Aspect cytologique d'un frottis normal	18
10	Aspect cytologique d'un frottis inflammatoire	19
11	Aspect cytologique d'une LSIL de type I	19
12	Aspect cytologique d'une LSIL de type II	20
13	Aspect cytologique d'une HSIL	20
14	Comparaison cytologique entre les LSIL et les HSIL	21
15	Carcinome épidermoïde kératinisant	22
16	Carcinome épidermoïde non kératinisant	22
17	Adénocarcinome endocervical	23
18	Adénocarcinome in situ	23
19	Dénombrement des cas des lésions selon l'âge pour l'année 2019	24

Introducción

Le cancer du col de l'utérus a un impact majeur sur la vie des femmes de par le monde, en particulier dans les pays en développement. Selon les dernières estimations mondiales, 493 000 nouveaux cas de cancer du col de l'utérus se déclarent chaque année. Environ 83 % des nouveaux cas se trouvent dans les pays en développement, là où les programmes de dépistage sont inadéquats ou peu efficaces. Dans la plupart de ces pays, le cancer du col de l'utérus est la principale cause de décès dû au cancer chez les femmes (**Ashford et Collymore, 2004**).

La cause principale du cancer du col de l'utérus est liée à l'infection persistante par des virus de la famille des papillomavirus ou HPV (*Human Papilloma Virus*). L'infection par HPV est une maladie sexuellement transmissible qui est retrouvée dans 99 % des cancers du col. Cette infection est très fréquente car on estime que 20 à 50 % des femmes âgées de 20 ans ont été exposées. Le virus est spontanément éliminé chez 90 % des femmes (**Rose Ann et al, 2007**).

Les papillomavirus humains (HPV) sont un groupe de virus qui entraînent des proliférations cutanéomuqueuses le plus souvent bénignes, mais parfois malignes. Plus de 70 types viraux ont été identifiés ce jour dans l'espèce humaine. Parmi eux, certains types sont détectés dans les dysplasies et les cancers épidermoïdes, ils sont considérés comme des virus à risque (HPV 16 et 18) (**Monsonogo, 1996**).

Le virus peut provoquer des lésions précancéreuses qui sont en général facilement détectables en réalisant des FCV (programme de dépistage). Le dépistage cytologique et le traitement des femmes présentant des frottis anormaux ont permis une diminution remarquable de la mortalité dues à ce cancer dans les pays où un dépistage organisé a été mis en place tous les 3 ans chez les femmes de 25 à 65 ans (**Blanc, 2005 ; Bara et al, 2011**).

Des vaccins recombinants dirigés contre les papillomavirus humains paraissent être une solution intéressante de prévention primaire (à un stade plus précoce que le dépistage), puisque la vaccination permet d'éviter l'apparition de lésion précancéreuse, tandis que le dépistage permet de détecter les lésions précancéreuses et cancéreuses (**Duport, 2007**).

Nous avons donc voulu rassembler les connaissances dans notre travail basé sur la recherche des lésions cancéreuses et pré-cancéreuses du col de l'utérus. Dans ce contexte, quels sont alors les différents aspects cytologiques de ces lésions ?

Etude
Bibliographique

1. Rappel anatomique et histologique du col utérin

1.1. Anatomie du col utérin

Le col est la portion fibromusculaire basse de l'utérus.

Il comprend une partie supérieure, appelée partie supra vaginale, située au dessus du vagin; une partie inférieure, appelée portio vaginalis qui s'ouvre dans le vagin, par l'orifice cervical externe et, communique avec le corps utérin au niveau de l'orifice cervical interne (**Konaté, 2015**).

Il mesure 3 à 4 cm de longueur, et 2,5 à 3,5 cm de diamètre; ces dimensions peuvent cependant varier en fonction de l'âge, de la parité et du statut menstruel. Le col de la femme qui a accouché est plus volumineux (**Traore, 2005**).

Le canal cervical met en relation la cavité utérine et le vagin, il est de forme fusiforme en partant de son centre il s'amincit et se termine en pointe à chaque extrémité (orifices externe et interne du col). En son point le plus large le diamètre du canal mesure en général 6 à 8 mm (**Kessabi, 2009**).

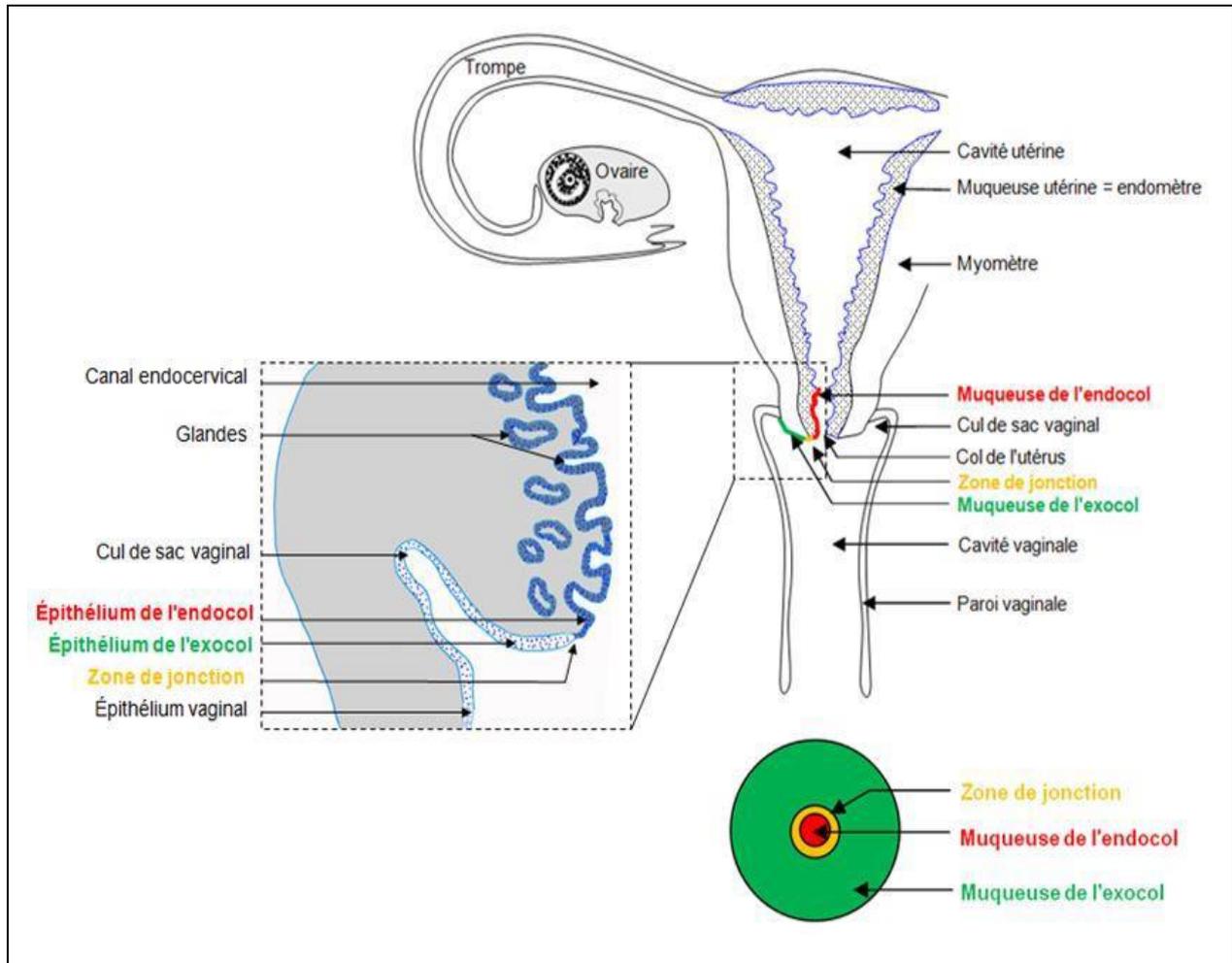


Figure 1. Schéma de l'anatomie de l'utérus en vue frontale et endovaginale (**Beaudin, 2015**).

1.2. Histologie du col utérin

Le col utérin est composé de deux parties : exocol recouvert d'un épithélium malpighien en continuité avec le vagin, et endocol recouvert d'un épithélium glandulaire en continuité avec l'endomètre (Ardaens et al,2017).

1.2.1. Exocol

Dans cette portion, le col de l'utérus est tapissé d'un épithélium malpighien, pavimenteux, stratifié et non kératinisé. Il comprend cinq couches de cellules et est séparé du chorion par une membrane basale. Le renouvellement de l'épithélium est assuré par la multiplication de cellules situées en profondeur qui gagnent la surface. Les cellules de l'épithélium suivent ainsi un processus de maturation et se chargent en glycogène avant de s'éliminer par desquamation (Benmansour et Bouhassina,2017).

1.2.2. Endocol

Le col est ici recouvert d'un épithélium cylindrique réparti en une unique couche cellulaire. Celle-ci présente des reliefs positifs, ou papilles, et des reliefs négatifs formant des invaginations dans le chorion, ou cryptes glandulaires. Cet épithélium est composé de deux types de cellules avec en majorité des cellules ciliaires, le deuxième type étant les cellules sécrétantes à mucus (Pisaneschi,2009).

1.2.3. Zone de jonction

C'est la zone de transition entre l'épithélium malpighien exocervical et l'épithélium glandulaire endocervical. Cette transition se fait de manière abrupte. Elle se situe à l'orifice externe (Noël et al., 2002).

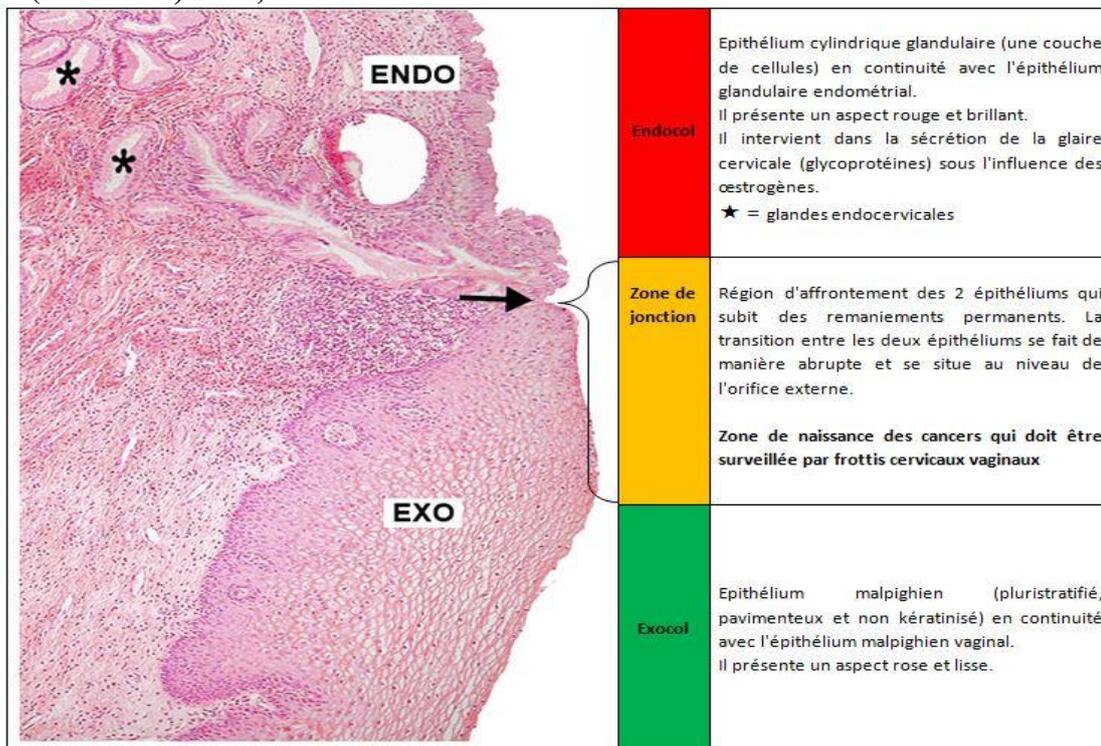


Figure 2. Histologie de l'endocol, de la zone de jonction et de l'exocol(Beaudin et al., 2015)

2. Histoire naturelle du cancer du col utérin

Le cancer du col de l'utérus résulte de la croissance incontrôlée de cellules anormales dans le col, causé principalement par le HPV sexuel le plus communément transmis de par le monde. (Ashford et Collymore,2004).

C'est au niveau de la jonction entre l'épithélium malpighien exocervical et cylindrique endocervical que débutent habituellement les lésions précurseurs du cancer infiltrant du col utérin. Durant toute la vie génitale, la muqueuse endocervicale s'extériorise à l'orifice externe et voit se développer des îlots tissulaires métaplasiques. D'abord jeunes et immatures, ils se différencient progressivement et se chargent en glycogène. Ils confluent et fusionnent avec les îlots de progression centripète de l'épithélium malpighien périphérique. Ce processus métaplasique, survenant à chaque instant, il se constitue un secteur épithélial très labile, en turnover permanent, particulièrement sensible aux agents agresseurs, notamment aux papillomavirus. (Tranbaloc,2008).

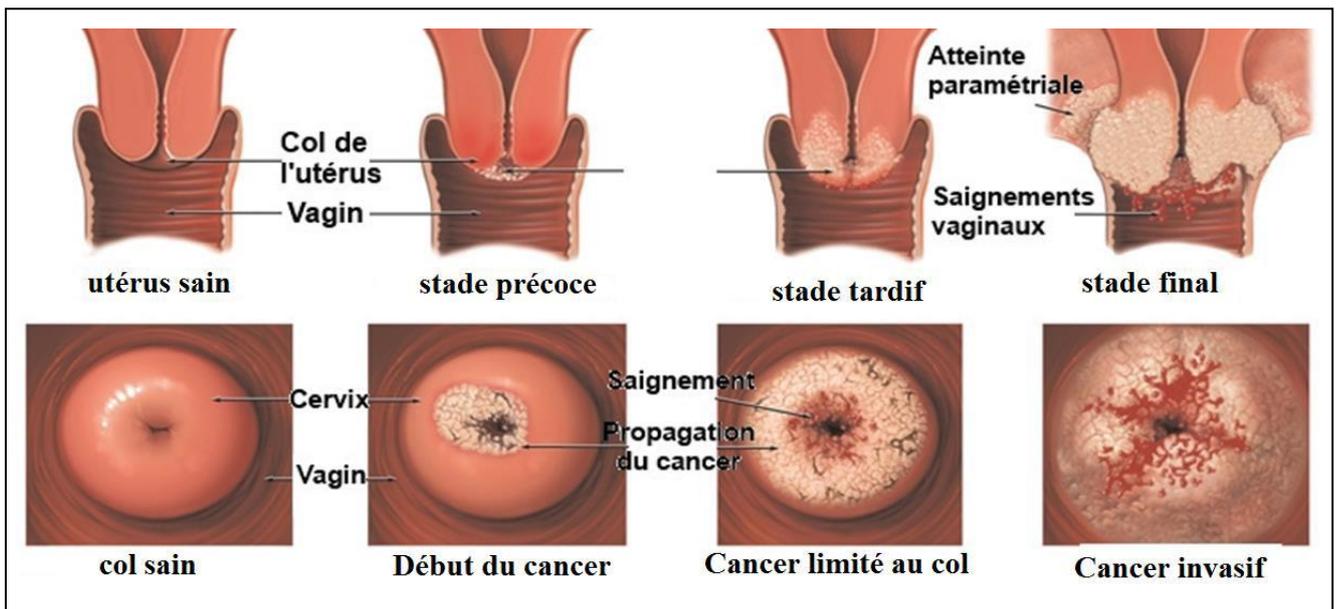


Figure 3: illustration schématique en vue endovaginale et frontale du développement du cancer du col utérin (Beaudin et al., 2014)

La classification cytologique des différentes lésions précancéreuses du col utérin la plus récente est la plus recommandée parmi toutes les classifications proposées est celui de Bethesda 2001.

Tableau 1: corrélation entre les différentes classifications (Traore , 2005)

Papanicolaou 1954	Richart 1968	OMS 1973	Bethesda 1991	Bethesda 2001
Classe I : absence de cellules anormales	Normal	Normal	Dans les limites de la normale	Dans les limites de la normale
Classe II : Cellules atypiques sans Signes de malignité		Atypies malpighiennes ou glandulaires bénignes inflammatoires	Inflammations Lésions Réactionnelles	Autres infections Inflammations Lésions réactionnelles
	NCI	Dysplasies malpighiennes	ASCUS-AGUS Lésions malpighiennes intraépithéliales :	ASCUS-AGUS Lésions malpighiennes intraépithéliales :
	NCI I	Dysplasie légère	de bas grade	de bas grade et Infection HPV
	NCI II	Dysplasie modérée	de haut grade	de haut grade
NCI III	Dysplasie sévère Carcinome in situ (CIS)			
Classe III : Anomalies cellulaires évoquant la malignité		Carcinome malpighien	Carcinome malpighien	Carcinome malpighien
Classe IV : Anomalies cellulaires très évocatrices de malignité		Adénocarcinome	Adénocarcinome	Adénocarcinome
Classe V : Cellules malignes				

3. Papillomavirus humain

La cause majeure du cancer du col de l'utérus est l'infection par les papillomavirus humains (HPV) dits de haut risque dont on retrouve l'ADN dans 99,7 % des biopsies. C'est en 1972 que les premières expériences initiées par le prix Nobel de médecine et de physiologie 2008, le Pr. Zur Hausen, ont permis d'établir une relation directe entre le cancer du col de l'utérus et l'infection par les HPV. Ce lien fut finalement reconnu en 1996 par l'organisation mondiale de la santé (OMS) et le NIH (National Institutes of Health) (**Cohen et Enserink, 2008**)

3. 1. Présentation des virus HPV

Les papillomavirus humains constituent un groupe de virus appartenant à la famille des *Papillomaviridae* responsables des proliférations cutanéomuqueuses, le plus souvent bénignes, mais parfois malignes. De 150 à 200 types viraux ont été identifiés à ce jour dans l'espèce humaine.

Le groupe des papillomavirus est un groupe hétérogène qui présente cependant des similitudes dans la structure de la capsid, dans l'organisation génomique et au niveau du cycle de réplication. Le **Tableau 3** résume les principales caractéristiques des virus de cette famille (**Beaudin et al , 2016**).

3. 2. Association des types de HPV avec le cancer du col utérin

Les virus HPV peuvent également être distingués en fonction de leur pouvoir oncogène comme le montre le **Tableau 4**:

Parmi les HPV à tropisme génital, qui retiennent toute notre attention puisque majoritairement impliqués dans le cancer du col de l'utérus on distingue :

- les **HPV-16 et 18 à haut risque oncogène** qui sont responsables des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin, mais aussi d'autres localisations ano-génitales (anus, vagin, vulve, pénis).

Parmi les génotypes d'HPV à haut risque oncogène, les types 16 et 18 ont la plus grande prévalence dans le cancer du col de l'utérus. Au niveau mondial, le virus HPV-16 est associé dans plus de 50 % des cas des cancers du col de l'utérus et HPV-18 dans plus de 15% de cas.

- les **HPV-6 et 11 à bas risque** qui sont associés à des lésions sans potentiel d'évolution vers des lésions de haut grade et le cancer invasif (**Goffard , 2012**).

Parmi toutes les infections à HPV, quel que soit la région considérée, la prévalence est plus élevée pour les HPV à haut risque (66,8%) que pour les HPV à bas risque (27,7%) (**Khenchouche, 2014**).

Tableau 2: les principales caractéristiques des virus de cette famille (Beaudin et al, 2016)

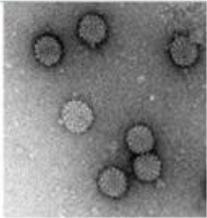
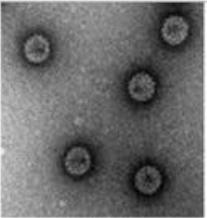
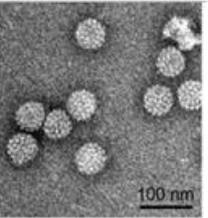
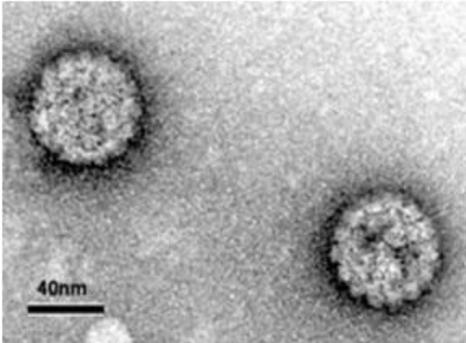
Photos et schéma	Fiche d'identité
<div style="display: flex; justify-content: space-around;">    </div> <p style="text-align: center; margin-top: 5px;"> HPV16 HPV18 HPV31 </p> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;"> <i>Source : Journal of virology ; July 2013 Volume 87 Number 13</i> Structure de différents virus du papillome humain. </p> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  <p style="font-size: small; margin-top: 5px;"> <i>Source : http://zmb.uni-muenster.de/institutes/imv/schelhaas/schelres_de.htm</i> Particule virale du virus HPV-16 humain au MET. </p> </div>	<ul style="list-style-type: none"> - Famille : Papillomaviridae (du latin <i>papilla</i>, diminutif de <i>papula</i> signifiant bouton, et du suffixe grec -ome, désignant le caractère tumoral) - Tropisme : épithélial (peau et muqueuse) - taille : 45 à 55 nanomètres de diamètre de 8 000 paires de bases environ - Structure de la particule virale : <ul style="list-style-type: none"> - virus nu (sans enveloppe) - capside icosaédrique de 72 capsomères constituée de pentons de protéine majeure L1 associée à une protéine L2. - génome : molécule circulaire d'ADN double brin d'environ 8kpb dont un seul brin est codant. <p style="font-size: x-small;">Une dizaine de cadres ouverts de lecture encore nommés phases ouvertes de lecture (POL ou ORF : <i>open reading frame</i> des Anglo-Saxons) portées par un seul des deux brins d'ADN sont groupées en deux grandes régions :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une région E (<i>early</i>) codant des protéines non structurales - une région L (<i>late</i>) codant les protéines de capside. <p style="font-size: x-small;">Du fait d'un épissage alternatif, de 12 à 15 protéines sont en fait synthétisées</p> <p style="font-size: x-small; margin-top: 10px;"> <i>Source : http://www.ile.com/e-docs/00/00/C6/85/article.phtml</i> </p>

Tableau 3: Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène (Goffard, 2012)

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

Légende : cible du vaccin

Cible du vaccin **Gardasil®** : HPV **6, 11, 16, 18**

Cible du vaccin **Cervarix®** HPV-**16, 18**

3.3. Structure du virus

3.3.1. Le génome

Le génome des HPV est divisé en trois sections :

- La région tardive L (Late) qui code pour les deux protéines de structure (L1 et L2) qui composent la capside.
- La région précoce E (Early), subdivisée en plusieurs régions (E1 à E7), qui code pour des protéines non structurales nécessaires à la réplication de l'ADN viral et à l'assemblage de nouvelles particules virales au sein des cellules infectées.
- La région LCR (Long Control Region) non codante qui contient des séquences régulatrices de la réplication et de la transcription virale. (Tawil, 2015).

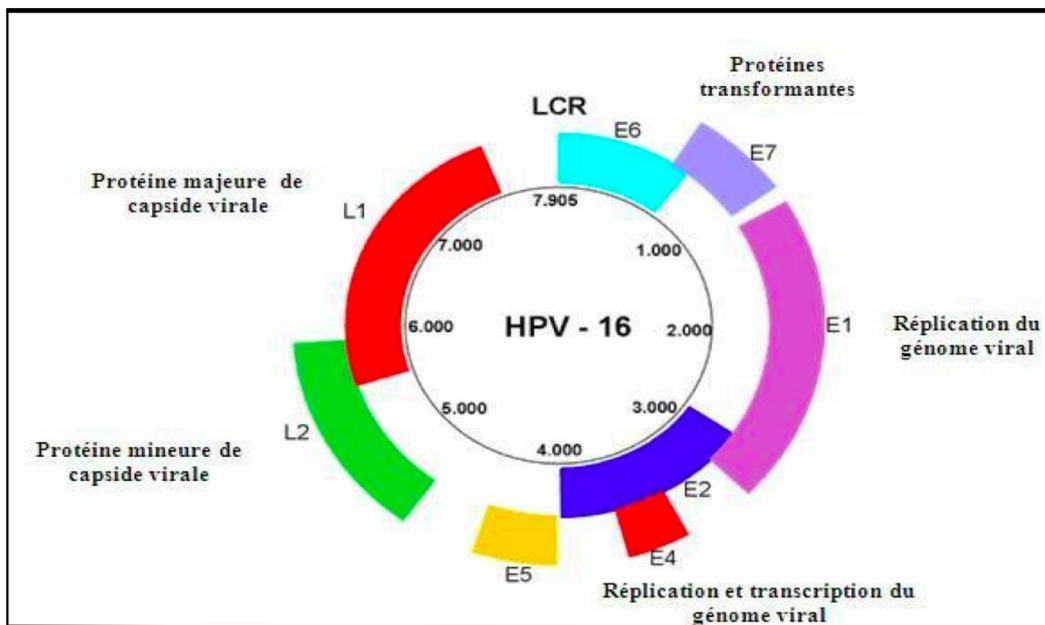


Figure 4 : Représentation schématique du génome du papillomavirus humain 16(Tawil, 2015)

Ci-après, les principales fonctions des protéines virales :

Tableau 4. Propriétés biologiques des protéines HPV (Monsonogo,1996)

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

3.3.2. La capside

Les Papillomavirus sont des virus non-enveloppés, limités par une capside de symétrie icosaédrique de 52 à 55 nm de diamètre. Deux protéines interviennent dans la constitution de la capside: L1 et L2. Cependant, la protéine L1 forme à elle seule l'essentiel de la capside. Dans cette capside, 360 protéines L1 sont assemblées en 72 pentamères. 12 pentamères sont situés sur un axe de symétrie 5 tandis que 60 pentamères sont centrés sur un axe de symétrie 6. L'assemblage de la capside fait donc intervenir différents types d'interactions entre protéines L1 de pentamères voisins. Par analogie avec la situation de SV40 qui permet de stabiliser l'assemblage. (Tawil, 2015).

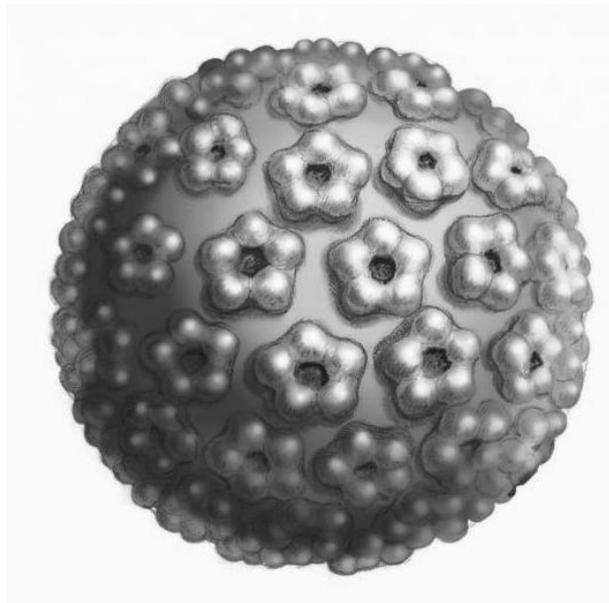


Figure 5: Représentation d'une particule virale de HPV (www.tpe-hpv.e-monsite.com)

3.4. Mode de transmission de HPV

Il convient de mentionner au départ que les HPV résistent à la dessiccation et à différents produits ; ainsi, la conservation du pouvoir infectant de ces virus est de 100, 50 et 30% après déshydratation dans une étuve respectivement pendant un, trois et sept jours. L'HPV semble résistant à l'EDTA et à la chaleur (étuve à 56°C pendant 1 heure) mais pas au passage dans un autoclave (Khenchouche, 2014).

Hommes et femmes sont les deux principaux maillons de la chaîne de transmission de ce virus. Ils peuvent être à la fois porteurs asymptomatiques, transmetteurs et aussi victimes d'une infection à HPV (Maes, 2016).

On distingue trois modalités de transmission des papillomavirus :

- une **transmission par contact direct** : Pour les HPV à localisation génitale ce contact peut avoir lieu par voie sexuelle. Sont également concernés les rapports oraux et anaux génitaux. Lors d'un rapport sexuel, les HPV vont infecter les cellules souches de l'épithélium malpighien. Les virus atteignent leurs cellules cibles soit de manière directe, au niveau de la

zone de jonction entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol, zone de fragilité composée d'une seule et unique couche de cellules basales, ou bien de manière indirecte, par l'intermédiaire de microlésions présentes au niveau de l'exocol. Les cellules souches de l'exocol possèdent des récepteurs reconnaissant certaines protéines de la capsid virale facilitant la phase de pénétration cellulaire (**Khediri,2015**).

- des **contaminations indirectes par l'intermédiaire d'objets contaminés** qui s'expliquent par la grande résistance de la capsid de ces virus nu dans le milieu extérieur, à la congélation et à la dessiccation. Linge contaminé, bain avec un individu contaminé, sol contaminé des piscines ... sont autant de facteurs de transmission des papillomavirus. Les HPV génitaux peuvent être retrouvés dans les poils pubiens et les sécrétions génitales. Ces infections externes peuvent migrer secondairement au niveau du col, l'infection est alors possible en l'absence de toute pénétration.
- une **contamination de la mère à l'enfant** est également possible lors de l'accouchement par voie naturelle(**Beaudin et al , 2016**).

3.5. Physiopathologie du cancer du col de l'utérus

Les HPV ont un tropisme dirigé essentiellement vers les épithéliums malpighiens. Au niveau du col utérin la cellule cible est représentée par la cellule germinale de la couche basale de la jonction exocol-endocol (**Mougin et al., 2000**).

Les papillomavirus peuvent suivre différents types de cycle :

- soit un cycle d'infection productive à l'origine de tumeurs bénignes : l'ADN viral n'est pas intégré à l'ADN cellulaire mais persiste sous forme d'épisome (molécule d'ADN circulaire qui se réplique de façon autonome dans la cellule) avec la production des virions.
- soit un cycle d'infection abortive et transformant : il y a infection mais pas de production de virions infectieux, ce cycle est caractérisé par l'intégration de l'ADN viral au sein du génome cellulaire, la conséquence de cette intégration est le développement de tumeurs malignes (**DOORBAR J, 2005**).

Des études *in vitro* et *in vivo* ont permis de mettre en évidence le pouvoir immortalisant et transformant des protéines précoces E6 et E7 des HPV-HR, les seules protéines à être constamment exprimées dans les tumeurs du col de l'utérus. Ces deux oncoprotéines sont exprimées en quantité importantes après l'intégration du génome viral dans les chromosomes de la cellule hôte. Toutefois cette expression est soumise à un contrôle par des facteurs viraux et cellulaires agissant sur des séquences nucléotidiques situées dans la LCR. Un autre phénomène épigénétique très important, la méthylation des promoteurs viraux, déterminerait l'efficacité de cette expression et conditionne la progression des lésions cervicales vers le cancer invasif (**Khenchouche, 2014**).

L'étude de l'intégration, à partir de lésions anogénitales, a montré que l'ADN viral était fréquemment clivé au niveau des POL E1 et E2. La rupture de la POL E2 entraîne une perte d'expression de la protéine E2 qui n'exerce plus son effet transinhibiteur sur les promoteurs précoces. Ceci conduit à une surexpression des protéines E6 et E7 et à une augmentation des capacités d'immortalisation de l'HPV. L'expression dérégulée de E6 et E7 entraîne une

instabilité génomique qui se manifeste par des aberrations dans la duplication des centrosomes et des translocations chromosomiques. La cible de E6 est la protéine gardien du génome p53 et par conséquent d'inhiber son activité transcriptionnelle nécessaire à la régulation du cycle cellulaire, à la réparation de l'ADN et à l'induction de l'apoptose. Parmi les propriétés d'immortalisation de la protéine E7 l'inactivation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastome pRb qui bloque la cellule en phase G0/G1 (**préret et al,2007**).

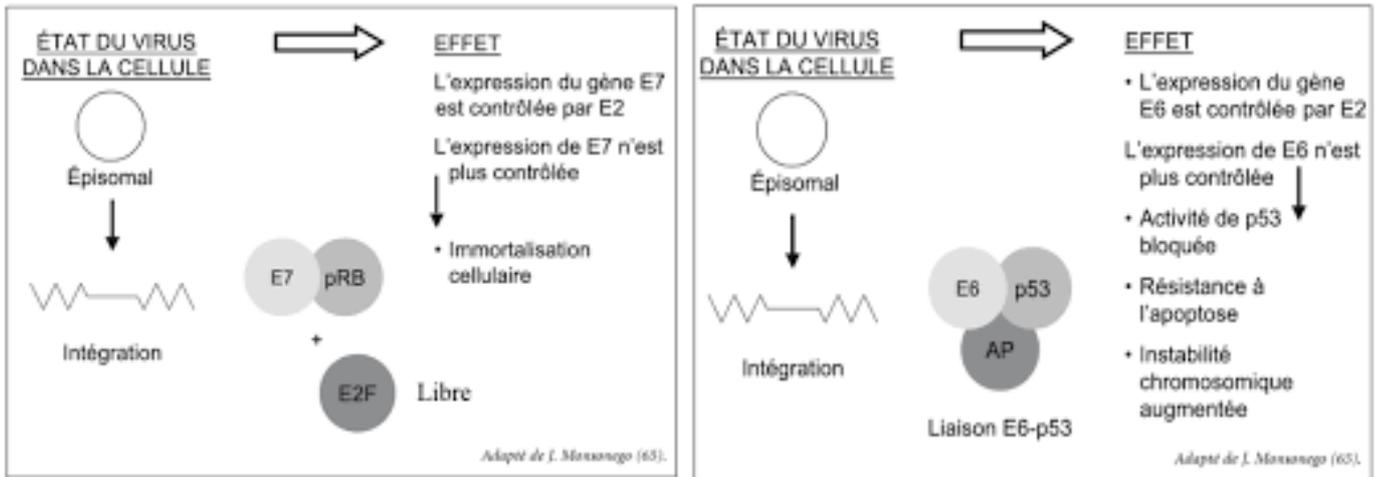


Figure 6 : Rôle des oncoprotéines E6 et E7 dans le processus de cancérisation suite à l'intégration de l'ADN viral des HPV (**Beaudin et al , 2015**).

3.6. Vaccin et vaccination

À l'heure actuelle, il existe trois vaccins qui protègent contre les PVH 16 et 18, lesquels provoquent au moins 70% des cancers du col de l'utérus. Le troisième vaccin protège contre trois autres types de PVH oncogènes, responsables de 20% de cancers du col de l'utérus supplémentaires. Étant donné que les vaccins qui protègent seulement contre les PVH 16 et 18 offrent également une protection croisée contre d'autres types de PVH moins courants susceptibles de provoquer des cancers du col de l'utérus, l'OMS considère que les trois vaccins offrent une protection équivalente contre ces cancers. Deux des vaccins protègent également contre les PVH de types 6 et 11, qui sont à l'origine de condylomes anogénitaux.

Les essais cliniques et la surveillance après la mise sur le marché montrent que les vaccins anti-PVH sont très sûrs et très efficaces pour prévenir les infections à PVH.

Les vaccins anti-PVH donnent de meilleurs résultats s'ils sont administrés avant l'exposition au PVH. Par conséquent, l'OMS recommande de vacciner les filles âgées de 9 à 14 ans, âge auquel la plupart d'entre elles n'ont pas encore d'activité sexuelle.

Les vaccins ne peuvent pas traiter l'infection à PVH ni les maladies associées au virus, comme le cancer.

La vaccination anti-PVH ne remplace pas le dépistage du cancer du col de l'utérus. Même si la vaccination anti-PVH est mise en place dans un pays, il convient de poursuivre le développement et le renforcement des programmes de dépistage (OMS,2019).

Tous les vaccins contre le VPH ont été étudiés et administrés dans le cadre d'un calendrier à trois doses. Des données démontrent que les enfants de neuf à 14 ans qui reçoivent deux doses du vaccin ne produisent pas moins d'anticorps que les femmes de 15 à 26 ans qui en reçoivent trois. Les deux doses doivent être administrées à au moins six mois d'intervalle. On ne connaît pas encore l'efficacité et l'efficience à long terme de ce calendrier à deux doses (Salvadori,2018).

4. Incidence et mortalité du cancer du col de l'utérus

Malgré les efforts, le cancer du col de l'utérus reste le quatrième cancer le plus répandu chez les femmes à l'échelle mondiale, avec 570 000 nouveaux cas et 311 000 décès estimés chaque année en 2018. Les projections indiquent que, sans une intensification des services de toute urgence, ce chiffre atteindra presque les 460 000 décès d'ici à 2040, soit une augmentation de près de 50 % par rapport à 2018. Cette hausse se fera également de manière inéquitable, les pays à revenu faible connaissant la plus forte augmentation relative du nombre annuel de cas dans la période 2012-2040, ce qui accentuera la variation déjà importante des taux d'incidence du cancer du col de l'utérus et de mortalité à travers le monde, avec près de 90 % des décès survenant dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (OMS,2019).

En Algérie avec près de 1.500 nouveaux cas diagnostiqués par an, le cancer du col de l'utérus est, depuis longtemps, considéré comme un problème de santé publique qui concerne, chaque année, plusieurs dizaines de milliers de famille. Le cancer du col de l'utérus, bien que relégué au deuxième rang des cancers féminins en Algérie après le cancer du sein, reste très fréquent et particulièrement grave du fait des retards diagnostics qui lui sont associés (Oubraham, 2016).

5. Les cofacteurs dans la progression de l'infection par le HPV

Le développement du cancer du col de l'utérus est très majoritairement causé par l'infection à HPV (99% des cas). Cependant, beaucoup de femmes infectées ne développeront pas de lésion pré-cancéreuse. C'est lorsque l'infection persiste (>1-2 ans) que des lésions se développent, leur transformation en cancer peut être facilitée par des cofacteurs.

- **Tabagisme** : C'est un agent carcinogène bien connu, son rôle dans de nombreux cancers est depuis longtemps étudié. L'étude de l'influence du tabac dans la carcinogenèse du col utérin est plus récente et l'interaction avec un agent causal tel que l'HPV rend encore plus intéressante l'étude des mécanismes d'action du tabac sur le col (Gavillon et al,2008).
- **Contraception orale** : l'usage de l'hormonothérapie contraceptive serait lié au développement du cancer du col utérin chez les femmes HPV positives. Pour ces femmes, le risque semble être multiplié par 2,42 dès lors qu'elles utilisent une telle contraception

pendant au moins 10 ans. Le risque augmente avec la durée d'utilisation et diminue après l'arrêt du contraceptif (Luhna et al., 2013).

• **Système immunitaire affaibli** : notre système immunitaire aide notre corps à combattre les infections. Par conséquent, les médicaments et les affections qui affaiblissent le système immunitaire peuvent accroître le risque d'infections par le VPH et la possibilité d'un cancer du col utérin. Les médicaments qui affaiblissent les systèmes immunitaires sont les corticostéroïdes (à long terme) et les produits chimiothérapeutiques. Les femmes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) courent un plus grand risque de modifications précancéreuses dans le col de l'utérus quand elles contractent une infection par le VPH (Kadri et al., 2014).

D'autres facteurs peuvent augmenter le risque et la persistance de l'infection au HPV : une **expérience sexuelle précoce** et une **multiplicité des partenaires sexuels** et un nombre élevé de **grossesses**.

6. Dépistage, prévention et diagnostic

6.1. Dépistage et prévention

Il existe deux manières de prévenir le cancer du col : prévenir l'infection au départ ou dépister les précurseurs du cancer cervical et prodiguer le traitement nécessaire.

• **Prévention primaire** : Par vaccin anti- HPV qui atteint son efficacité maximale lorsqu'elle est administrée à de jeunes femmes avant qu'elles ne deviennent sexuellement actives (Elit et al., 2011).

• **Prévention secondaire** : Le dépistage des lésions par les frottis cervico-vaginaux permet de réduire l'évolution des infections vers un cancer invasif par destruction des lésions de haut grade (Mougin et al., 2009).

6.2. Diagnostic

Le cancer du col de l'utérus est l'un des cancers rares que l'on peut diagnostiquer et traiter tôt.

L'examen cytologique et histologique des lésions assure le diagnostic qui permettra d'évaluer le grade des lésions (caractère précancéreux ou cancéreux, degré de gravité et étendue) de façon à adapter le traitement à chaque cas (Khediri, 2015).

Les cancers du col de l'utérus sont généralement asymptomatiques et sont découverts, le plus souvent, suite à un dépistage habituel par FCU. Cependant, ils peuvent parfois entraîner des symptômes qui pousseront la patiente à consulter.

Ces symptômes peuvent être :

- Une métrorragie provoquée, post-coïtale, c'est-à-dire un saignement génital survenant après une relation sexuelle,
- Une métrorragie spontanée, survenant en dehors de la période des règles,
- Une leucorrhée,
- Une dyspareunie, douleur lors des rapports sexuels,
- On peut observer des douleurs et une difficulté à uriner (Isautier, 2012).

7. Traitements

Le choix du traitement dépend avant tout des facteurs suivants:

- le stade de la maladie;
- l'âge de la femme concernée/la patiente;
- un éventuel désir d'enfant;
- l'état de santé général;
- les souhaits personnels et l'état d'esprit de la patiente.

Les objectifs et les principes thérapeutiques varient en fonction du type de tumeur et du stade de la maladie (**Lanz,2010**).

• **Chirurgé** : Elle est principalement utilisée pour traiter les tumeurs limitées au col de l'utérus. En fonction du stade, l'exérèse sera plus ou moins élargie.

- Trachélectomie : ablation du col de l'utérus

- Hystérectomie : ablation de l'utérus

- Colpo-hystérectomie : hystérectomie et ablation du tiers supérieur du vagin ainsi que des ganglions lymphatiques

- Exentération pelvienne : ablation de l'ensemble du système génital féminin ainsi que des ganglions lymphatiques et de vessie et/ou du rectum (**Maes,2016**).

• **Radiothérapie** : elle peut être administrée par voie externe et/ou par voie interne. La radiothérapie externe a pour objectif de produire des rayonnements à partir d'une source externe et à les diriger vers la région pelvienne où se trouve la tumeur, ainsi que vers les vaisseaux et les ganglions lymphatiques proches (**Cao et al, 2015**).

• **Chimiothérapie** : La chimiothérapie repose sur l'administration de médicaments anticancéreux. Elle est aussi appelée traitement médical. Lorsqu'une chimiothérapie est utilisée pour traiter un cancer du col de l'utérus, elle est très souvent associée à une radiothérapie dans le cadre d'une radiochimiothérapie concomitante. Cette associée constitue notamment le traitement de référence des tumeurs dont la taille est supérieure à 4 centimètres ou qui se sont propagées au-delà du col de l'utérus dans le pelvis (**Khediri, 2015**).

*Matériel et
Méthodes*

1. Matériel

Le matériel et les besoin nécessaire pour le dépistage de frottis de col utérin est illustré dans le tableau 5 :

Tableau 5 : Différent matériel de l'étude cytologique

ITEM
Microscope binoculaire
Lame porte objet à la plage dépolie (76*26mm)
Lamelles couvre objet grand format (60*20mm)
Crayon diamant
Portoir à colorations
Pinces de microscope à griffes 9 mm
Panier porte lame de coloration 8 cm / 6 cm
Plateaux pour lames
Gants jetables + bavettes
Les colorants : <ul style="list-style-type: none">• Hematoxyline de harris• (L'orange 06) colorant papanicolaoo OG₆• (EA50) colorant papanicolaoo EA₅₀• Xyléne• L'éukit (baume pour le montage)
L'éthanol >99,8%

2. Méthodes

L'étude cytopathologique a été réalisée sur des frottis cervicaux utérins reçus au niveau de l'unité de dépistage du cancer du col de l'utérus Tébessa prélevés par des sages-femmes ou des gynécologues entre janvier 2020 et début de mars 2020.

2.1. Recensement des cas de lésions spécifiques

Notre étude a été basée sur l'analyse de 251 frottis (le nombre diminué a cause de la pandémie Covid 19) mais se nombre n'est pas vraiment suffisant pour effectuer une étude statistique symbolique car la plus des cas n'ont pas présenté des lésions spécifique. C'est pour cela que nous avons pris en considération les résultats obtenus du 1 janvier 2019 jusqu'au 31 décembre 2019 qui compte 2227 frottis (l'archive de l'unité).

2.1.Cytopathologie

Elle permet d'analyser les frottis cervicaux utérins et elle comporte les étapes suivantes :

• Prélèvements

Ces prélèvements ont été effectués par un personnel spécialisé (sage-femme ou gynécologue).

Le prélèvement de l'exocol - zone de jonction et endocervicale

Il est réalisé à l'aide de la spatule d'Ayre dont la forme particulière permet de recueillir par raclage des éléments cellulaires de la partie endocervicale et exocol +jonction et surtout d'obtenir les cellules de la zone de jonction entre épithélium malpighien de l'exocol de type pavimenteux et squameux et l'épithélium glandulaire de l'endocol de type cylindrique. (appelée aussi zone d'affrontement)

Le prélèvement de l'endocol

Un écouvillon ou une cytobrosse (type Cervex Brush) est introduit dans le canal endocervical et par un mouvement de rotation à l'intérieur de l'endocol, on recueille les cellules glandulaires et le mucus endocervical.

Après leurs prélèvements les échantillons étalés sur des lames puis fixées par une solution d'alcool-éther.(fixation de Fernand Vidal) actuellement en utilise le Fixe spray

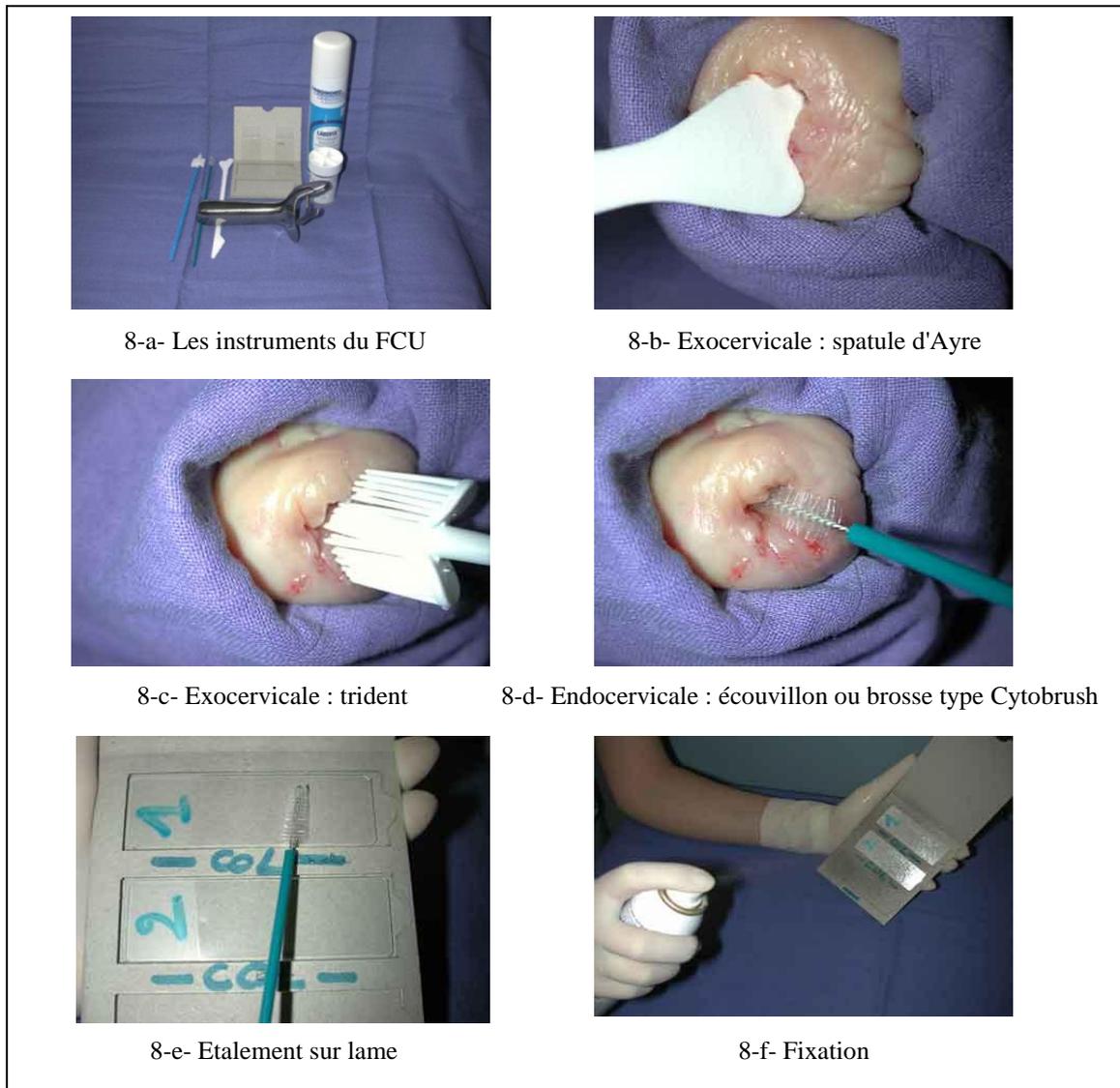


Figure 7. Etapes de prélèvement de FCU (<http://umvf.omsk-osma.ru/>). (Fig 8-c prélèvement destiné pour l'étude cytologique sur milieu liquide)

• Coloration

La coloration de Papanicolaou est une coloration utilisée en cytologie gynécologique permettant une meilleure différenciation (coloration dite différentielle), associant un colorant nucléaire à des colorants cytoplasmiques et permet aussi de distinguer les différents types des cellules. Dont le mode opératoire est le suivant.

Tableau 6 : Protocole de la coloration cytologique de Pap

Etape	Durée
- Ethanol	- 5 min
- Hématoxyline	- 4 min
- Rinçage à l'eau	/
- Ethanol	- 1 immersion
- Coloration à l'OG6	- 5 min
- Rinçage à l'eau	/
- Ethanol	- 1 immersion
- Coloration à l'EA50	- 7 min
- Rinçage à l'eau	/
- Ethanol	- 1 immersion
- Ethanol + Xylène (50/50%)	- 1 immersion

C'est la coloration actuellement la plus adoptée en cytologie gynécologique utilisée dans le cadre du diagnostic précoce du cancer du col utérin.

• Interprétation des lames

L'interprétation des lames colorées a été réalisée par des cytotechniciens qualifiés en utilisant un microscope optique afin d'observer les différentes anomalies selon les aspects cellulaires.



Figure 8. Lames de FCU après coloration et montage (Asloune,2017)

*Résultats et
Discussions*

1. Etude cytopathologique

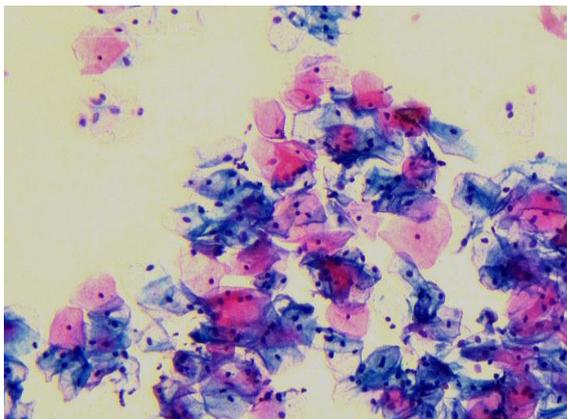
1.1. Variation physiologique du col utérin

Le col normal : constitué de :

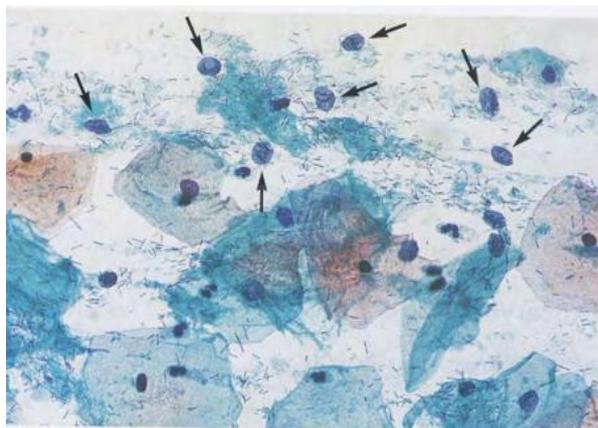
- * L'exocol : épithélium malpighien en continuité avec l'épithélium vaginal
- * Zone de jonction : région d'affrontement des deux épithéliums (zone d'où nait le cancer⁺⁺⁺)
- * endocol : recouvert d'un épithélium cylindrique en continuité avec l'épithélium endométrial

Le col inflammatoire : l'inflammation correspond à la présence de cellules inflammatoire, on distingue :

- inflammation quasi physiologique lors des réparations avec dystrophie normale (grossesse) ou mécanique (présence de stérilet : dispositif intra-utérin)
- inflammation lors d'infection (mycosique, Bactérienne, Virale : HPV, herpes.parasitaire : Trichomonas vaginalis...)



a- Frottis normal à fond propre (x10)



b- Cytolyse physiologique (→noyau à l'état libre +débris cellulaire+ lactobacilles) (x20)

Figures 9 : Aspect cytologique d'un frottis normal (Asloune,2017)

1.1.1. Cervicites

C'est la pathologie la plus fréquente qui affecte la muqueuse du col utérin ce qui change les caractéristiques cytologiques. C'est une inflammation infectieuse ou non du col. Les germes responsables des inflammations sont très variés : viraux, bactériens, mycosiques, parasitaires dont le germe le plus fréquente de cervicite est *Chlamydia trachomatis*, suivi de *Neisseria gonorrhoeae*; ils sont sexuellement transmissibles. On distingue l'endocervicite et l'exocervicite cette dernière est la plus fréquente.

L'examen cytologique après la coloration de Papanicolaou nous a permis de distinguer les cellules exocervicales superficielles colorées en rose et les cellules intermédiaires colorées en bleu. Ces deux dernières sont d'architectures normales à petit noyau clair et régulier.

Les cellules exocervicales inflammatoires se caractérisent par des noyaux binucléés et même plurinucléés, un peu volumineux par rapport à l'état normal, de couleur un peu plus enténébré.

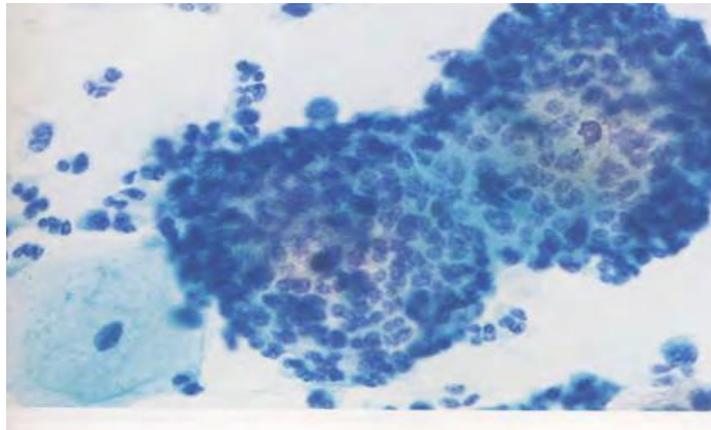


Figure 10 : Aspect cytologique d'un frottis inflammatoire ; Eléments inflammatoires (polynucléaires neutrophiles, macrophages, ...) (x20) (Ana-Path Tébessa)

1.2. Le col utérin pathologique :

Les lésions précurseurs du cancer infiltrant du col utérin débutent généralement à la jonction entre l'épithélium malpighien exo cervical et l'épithélium glandulaire endocervical. Ces lésions sont classées sous les différents aspects cytologiques suivant :

2.1. Lésions malpighiennes intra-épithéliale de bas grade (LSIL)

Les modifications cytologiques concernent essentiellement les cellules malpighiennes intermédiaires et superficielles, et correspondent principalement à des atypies nucléaires, c'est-à-dire des anomalies de la taille, de la forme des noyaux et/ou de leur structure chromatinienne. Les modifications caractérisant ces lésions sont de deux types .

Le premier, qui est le plus fréquent, correspond à des cellules malpighiennes intermédiaires et/ou superficielles dont noyaux sont augmentés de taille et dont la densité chromatinienne et à noyau bi nucléé.

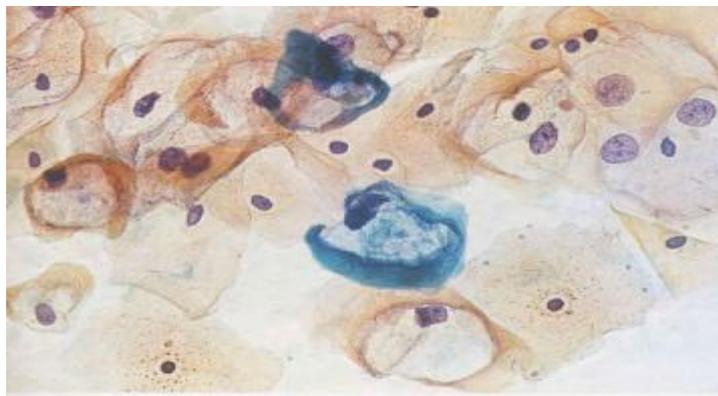


Figure 11 : Aspect cytologique d'une LSIL de type I (x20) (Dr Chaoui INSP)

Le second type correspond au koïlocyte; moins fréquente que la précédente, est pathognomonique d'une infection à HPV. Le koïlocyte correspond à une cellule superficielle dont le noyau atypique (toujours hyperchromatique, parfois augmenté de taille) est entouré par un large halo cytoplasmique bordé par une marge de cytoplasme de couleur normale ou légèrement plus acidophile que normalement avec une accentuation linéaire à l'interface entre la lame cytoplasmique et le halo.



Figure 12 : Aspect cytologique d'une LSIL de type II (x20) (Dr Oukacha).

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

Les cellules atypiques de cet aspect caractérisé par des anomalies nucléaires plus importantes avec des contours des noyaux irréguliers et une chromatine dont la densité est augmentée. Les cellules des HSIL ont été généralement plus petites que celles des LSIL en raison de la perte de leur maturation. En absence de traitement, elle présente un risque élevé de développement d'un cancer infiltrant.

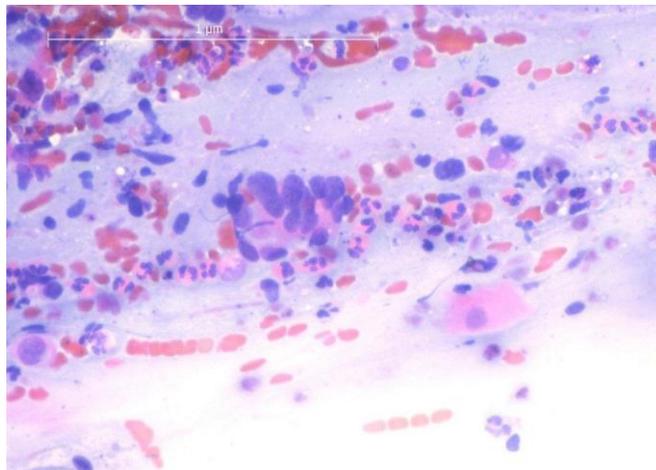
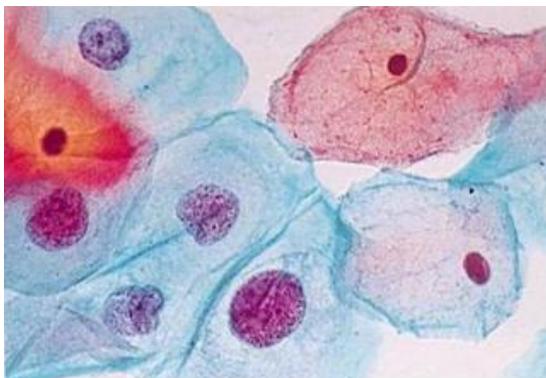


Figure 13 : Aspect cytologique d'une HSIL (x10) (Asloune,2017).

Les anomalies cytologiques dues aux HPV sont plus marquées dans les lésions de bas grade que dans les lésions de haut grade.

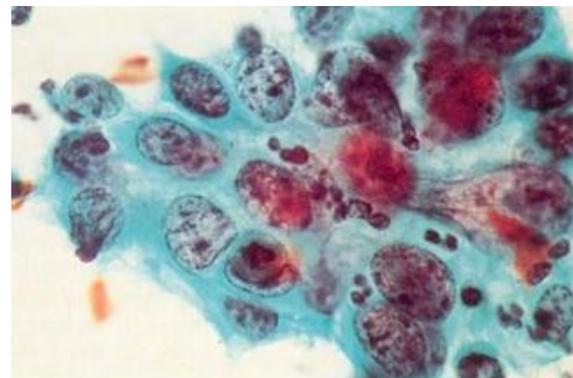
Tableau 7 : Caractéristiques des lésions LSIL et HSIL (Dr Bouzidi)

LSIL	HSIL
- cellules isolées ou en amas	cellules isolées ou agencées en amas ou en agrégats pseudo-syncytiaux
cellules malpighiennes avec un cytoplasme mature, de type intermédiaires	cellules malpighiennes avec un cytoplasme immature, délicat habituellement des cellules de taille parabasale ou d'apparence métaplasique.
Élargissement nucléaire inférieur à trois fois la taille d'un noyau intermédiaire normal. -avec une augmentation du rapport N/C.	Un élargissement nucléaire + avec un cytoplasme peu abondant donc un rapport N/C nettement augmenté.
membrane nucléaire est soit nettement visible avec de légères irrégularités -hyperchromasie, avec une chromatine régulièrement répartie	Des contours nucléaires irréguliers -Un hyperchromatisme évident, avec une chromatine granuleuse
nucléoles sont rarement visibles ou de petite taille	nucléoles généralement non visibles
bords cellulaires sont distincts	cellules kératinisées avec une atypie nucléaire marquée sont classées comme HSIL.
Présence de koilocytes	



LIM de Bas grade :

FC: Fond propre. Cellules intermédiaires ou superficielles avec Anomalies discrètes à modérées des noyaux, hyperchromasie, distribution homogène de la chromatine.
-Nucléoles inconstants. -Membrane nucléaire discrètement irrégulière.



LIM de haut grade :

-Cellules immatures de grande taille
-Anomalies cytonucléaires marquées
-N/C augmenté
-Noyaux allongés hyperchromatiques
-Chromatine hyperchrome à répartition irrégulière.-Membrane nucléaire irrégulière, épaissie-Nucléole visible

Figure 14: Comparaison cytologique entre les LSIL et les HSIL (x40) (Dr Bouzidi)

2.3. Carcinome épidermoïde

C'est une prolifération néoplasique maligne précédée par des lésions précurseur telles que les LSIL et les HSIL. Elle faite de cellules malpighiennes souvent exocervicales présentant des degrés variable de différenciation. On distingue le carcinome épidermoïde keratinisant et le carcinome épidermoïde non keratinisant.

2.3.1. Carcinome épidermoïde keratinisant

L'examen microscopique montre des cellules malpighiennes sur un fond hémorragique le plus souvent ovales ou allongées ou de forme monstrueuse. Elles comportent un cytoplasme dense orangéophile, présence de perles cornées. Les noyaux sont de taille et de forme très variable. La chromatine est dense irrégulière, mottée.

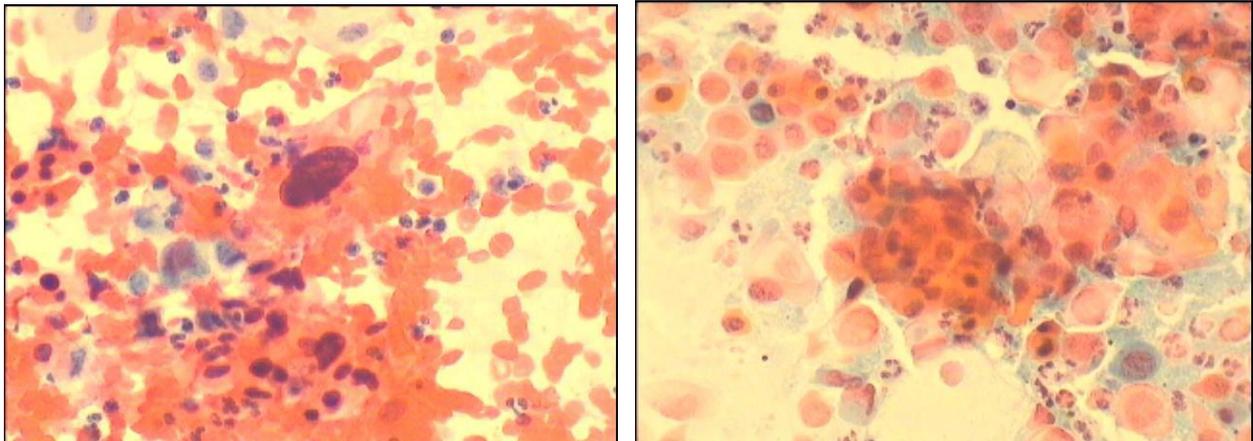


Figure 15: Carcinome épidermoïde kératinisant (x20) (Dr Chaoui INSP)

2.3.2. Carcinome épidermoïde non keratinisant

L'examen microscopique montre des cellules de taille et de forme variées. Les noyaux sont très atypiques parfois multiples réalisant des cellules multi nucl es tumorales et des aspects de cannibalisme. Les nucléoles sont proéminents (macro nucléoles). Les mitoses anormales sont nombreuses.

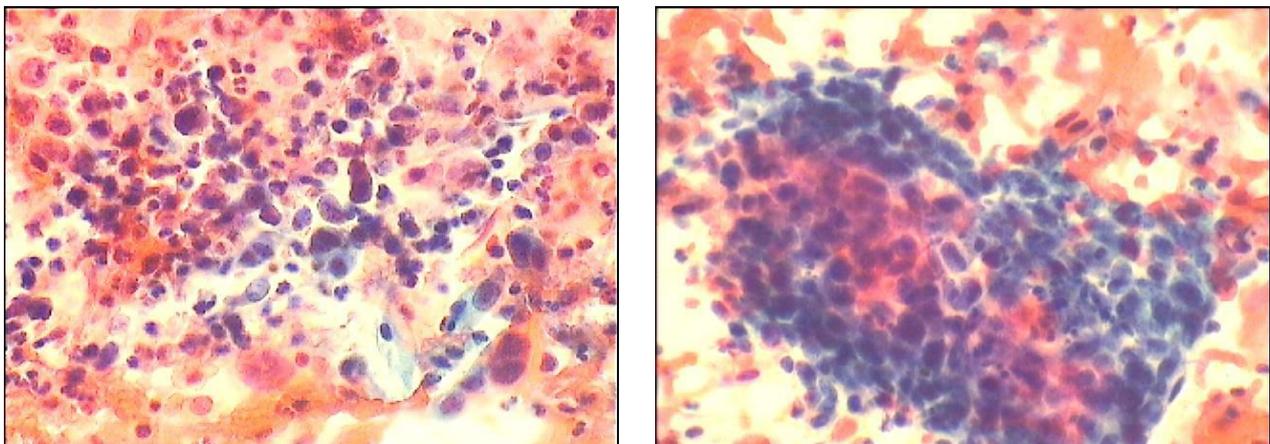


Figure 16: Carcinome épidermoïde non kératinisant(x20) (Dr Chaoui INSP)

2.4. Adénocarcinome

Les adénocarcinomes représentent moins de 10% de la totalité des cancers du col. C'est des lésions développées à partir de la muqueuse glandulaire endocervicale. Le diagnostic cytologique en est difficile dont la confirmation histologique sur biopsi est nécessaire. On existe deux type d'adénocarcinome.

2.4.1. Adénocarcinome endocervical

Les cellules malignes sont agrandies et encombrées . Elles présentent des variations de taille nucléaire, avec des noyaux et Chromatine grossièrement granulaire.

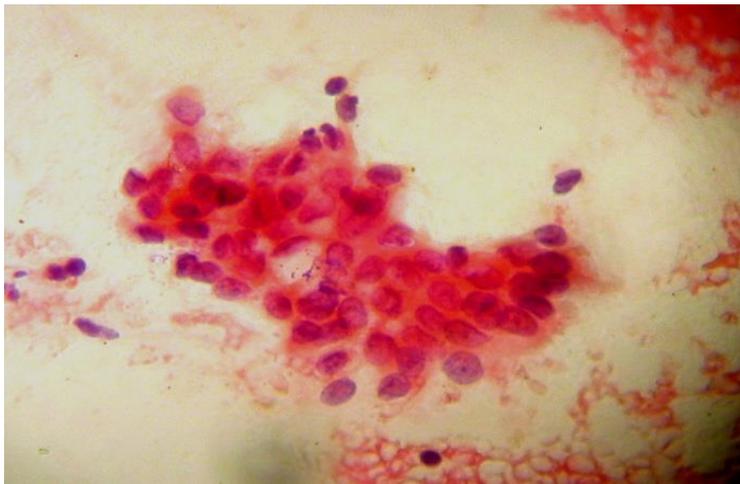


Figure 17: Adénocarcinome endocervical (x20) (Dr Chaoui INSP)

2.4.1. Adénocarcinome in situ

Les cellules caractérisées par une augmentation du volume nucléaire une hyperchromasie une chromatine anormale une pseudostratification et une activité mitotique.

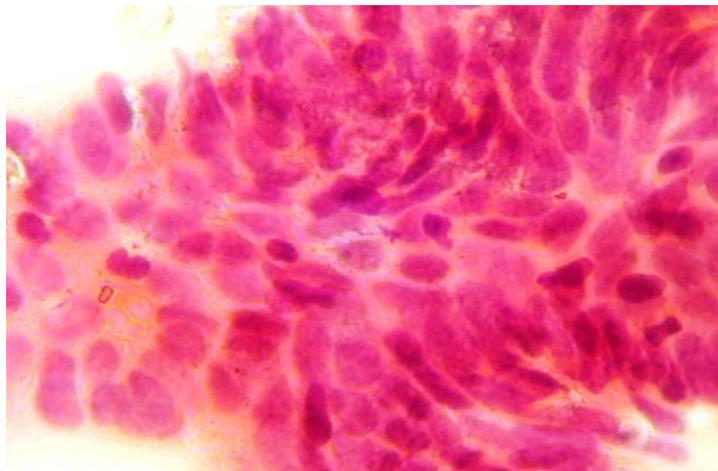


Figure 18: Adénocarcinome in situ (x20) (Dr Chaoui INSP)

2. Recensement des différents cas de lésions du col utérin

Le recensement des différents cas des lésions du col utérin a été réalisé sur 2227 frottis, (le frottis considéré comme étant la première étape et le plus simple moyen de dépistage du cancer du col utérin) au niveau du laboratoire du centre de dépistage du cancer du col de l'utérus Tébessa. Ces frottis ont été répartis selon le nombre de cas de chaque lésion en fonction de l'âge des patientes, les résultats ont été représentés en histogramme ci-dessous.

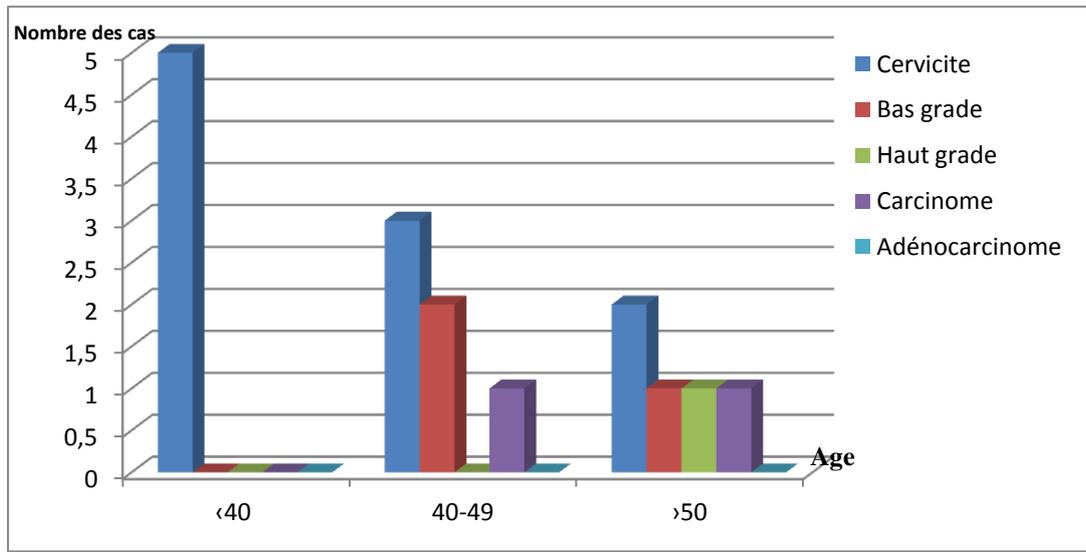


Figure 19 : Dénombrement des cas des lésions selon l'âge pour l'année 2019.

Selon l'histogramme (figure 18) on observe :

* Une forte proportion de cas de cervicites sur frottis dans la tranche d'âge allant de 20 à 50 ans cette observation serait due à :

- une mauvaise hygiène de vie pour les deux partenaires,
- mauvais choix de sous vêtements ex nylon,
- début des activités sexuelles précoces,
- manque de suivi gynécologique,
- excès d'hygiène qui provoque un déséquilibre bactérien de la flore vaginale
- les cervicites peuvent engendrer par plusieurs maladies le plus souvent des maladies chroniques tel le diabète.

* Une régression des inflammations à partir de 52 ans.

* Les LSIL, HSIL et carcinomes apparaissent à partir de 40 ans ceci serait dû à :

- l'évolution lente du cancer généré par l'agent infectieux HPV,
- l'utilisation de contraceptifs oraux à longue durée,
- l'ignorance et le manque de traitements,
- un déséquilibre hormonal retrouvé surtout lors de la période de pré-ménopause.

* L'absence d'Adénocarcinome sur les frottis étudiées a cause du manque de confirmation par analyse histologique au niveau de centre de dépistage Tébessa.

Conclusion

Le cancer du col de l'utérus est une pathologie d'origine infectieuse. Il est au deuxième rang des cancers féminins dans le monde, principalement dans les pays en voie de développement, en termes d'incidence et de mortalité. **(Duport,2007).**

Dans notre pays l'incidence à la baisse à moins de 8 nouveaux cas pour 100.000 femmes après avoir dépassé 11 nouveaux cas pour 100.000 jusqu'au début des années 2000, grâce à l'amélioration des conditions d'hygiène et de vie et à l'utilisation du test cytologique de dépistage, le frottis cervico-utérin (FCU). **(Bouhadef,2016).**

Le virus du papillome humain est l'agent causal du cancer du col utérin. Les femmes entrent habituellement en contact avec le virus par l'intermédiaire de relations sexuelles. Les types de HVP oncogènes ou entraînant des risques élevés (comme les types 16 et 18) donnent lieu à des modifications cellulaires (dysplasie) qui peuvent se traduire en un cancer du col utérin. **(Elit et al, 2011).**

Dans ce modeste travail nous avons essayé de mettre en évidence les principales lésions observées dont les cellules ont subi différents changements structurales et fonctionnelles avant de devenir cancéreuses.

Les lésions commencent par des simples cervicites qui peuvent détecter sur les FCU et qui deviennent carcinome et adénocarcinome en absence de dépistage et traitement.

Les aspects cytologiques et les caractéristiques générales de différentes lésions LSIL, HSIL, carcinomes et adénocarcinomes sont présentés sans aller plus loin.

Ce travail ouvre d'autres champs de recherches plus larges et plus approfondis concernant :

- les techniques pour la détection des cancers à des stades plus en moins avancé
- les différentes techniques de dépistage tel que le test de HPV
- les différents mécanismes des modifications cellulaires structuraux et fonctionnels
- les moyens de la prévention tel que le vaccin HPV

Pour vaincre cette pathologie il faut améliorer la prévention et le dépistage et donner leur juste place.

Références
Bibliographiques

A

- Ashford, L. Collymore, Y. (2004). Prévenir le cancer du col de l'utérus de par le monde. *Population référence bureau*, 1-4
- Ardaens, Y. Levailant, J. Coquel, P. Haag, T. (2017). Échographie et imagerie pelvienne en pratique gynécologique, 6ème édition. p. 510

B

- Bara, E. Belaud, S. Delavigne, V (2011). Les traitements du cancer invasif du col de l'utérus. collection Guides patients Cancer info, INCa.p. 12
- Beaudin, S. Naspetti, M. Montixi, C. (2014) Les papillomavirus humains : actualisation des connaissances. p.15
- Beaudin, S., Naspetti, M., Montixi, C. (2015). Les papillomavirus humains : actualisation des connaissances. p.17
- Beaudin, S., Naspetti, M., Montixi, C. (2016). Virus HPV - Cancer et immunité. p.2.11.16
- Benmansour, A. Bouhassina, S. (2017). Le cancer du col de l'utérus. Thèse de médecine. Faculté de Médecine- Tlemcen-. p. 14-15
- Blanc, B. (2005). Dépistage de cancer du col de l'utérus. p. 15
- Bouhadeb, A. et al (2016). Cytopathologie de dépistage des précurseurs et de cancer du col de l'utérus .91-96 p

C

- Cao, K.I., Mazon, R., Barillot, I. (2015). Suivi après radiothérapie pour un cancer du col utérin, *Cancer /Radiothérapie*, 19 (6) ,590-596
- Cohen, J. Enserink, M. (2008). Papillomavirus et cancer du col de l'utérus. *Science*. 322. 174

D

- Doorbar, J. (2005). Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *ClinSci*, S7-S15.

Références Bibliographiques

- Duport, N. (2007). Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Maladies chroniques et traumatismes. Institut de veille sanitaire. p. 5-6

E

- Elit, L. Jimenez, W. McAlpine, J et al. (2011). Prévention du cancer du col utérin au sein de milieux ne disposant que de faibles ressources. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* ,33(3) ,p 281

G

- Gavillon, N. Michel, M. Graesslin, O. et al. (2008). Tabac, pilule et infections HPV. p 556
- Goffard, A. (2012). Infection à papillomavirus. Cour de virologie, Université Lille 2. p 27

I

- INCA. 2011 . Institut National De Cancer : Les Traitements Du Cancer Invasif Du Col de L'utérus. <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-col-de-luterus>
- Isautier, S. (2012). place de la vaccination antipapillomavirus humain dans la prévention du cancer du col de l'utérus. Thèse de doctorat. l'île de la Réunion. Pharmacie. Université de Lorraine. p218

K

- Kadri, A. Mahlia, N. Messaoudene, S. Mimouni, A. (2014). Cancer du col de l'utérus: Etude descriptive et rétrospective des cas enregistrés entre l'année 2011 et 2013. Thèse de médecine. Faculté de Médecine -Telemcen-. p 33
- Kessabi, S. (2009). Prévention du cancer du col utérin : dépistage et prise en charge des néoplasies intra-épithéliales du col utérin . Thèse de médecine. Faculté de Médecine et de Pharmacie -RABAT-. p. 6-7
- Khediri, I. (2015). Le cancer du col de l'utérus: étude moléculaire. Thèse de Master en Génétique Moléculaire. Université de Constantine. p.16-17- 19
- Khenchouche, A. (2014). Le cancer du col de l'utérus : co-infection par le papillomavirus humain et par l'estien-Barr virus. Thèse de doctorat. Biologie Moléculaire. Sétif. Université Ferhat Abbas Sétif 1.p 27-45
- Konaté, A. (2015). Dépistage des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par les méthodes d'inspection visuelle et suivi au csref commune. Thèse de médecine. Faculté de Médecine et de Pharmacie D'Odonto-Stomatologie Bamako. p 23

L

- Lanz, S.(2010). Cancer du col de l'utérus et lésion précancéreuses. Ligue suisse contre le cancer, Berne.p 22
- Luhna, P., Walker, J., Schiffman, M., Zuna, R., et al. (2013). Le rôle des cofacteurs dans la progression de l'infection par le papillomavirus humain au cancer du col utérin. *GynecolOncol*, 128, 265–70

M

- Maes, V. (2016). VACCINATION ANTI-HPV : QUEL AVENIR ?. Thèse de pharmacie. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques -Lille-. p. 25- 41
- Monsonogo, J. (1996). Papillomavirus et cancer du col de l'utérus. *Médecine /Science*. 12, 733-744
- Mougin, C., Humbey, O., Gay, C., et Riethmuller, D. (2000). Papilloma virus humain, cycle cellulaire et cancer du col de l'utérus. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* ,29(1) ,13-20
- Mougin, C., Bourgoult- Vilada , I ., Coursaget, P.(2009).Vaccination anti –HPV-pour la prévention du cancer du col de l'utérus , *la presse Médicale* , 38(12).1750-1768

N

- Noël, G., Genestie, C., Votadoro, A. (2002). Cancérologie ; Université Pierre et Marie Curie, *Service de radiothérapie*. p.124

O

- Oubraham, I. (2016). [Cancer du col de l'utérus : L'intérêt du dépistage](#). (El Moudjahid)

P

- Pisaneschi, M .(2009). Le frottis cervico-vaginal au cours du suivi obstétrical. Thèse de sage-femme. École de Sages-femmes Albert Fruhinsholz-Nancy-. p. 8-9
- Prétet,J. Charlot,J. Moujin,C. (2007). Aspects virologiques et carcinologiques des papillomavirus humains (HPV) Bull. Acad. Natle Méd., 191, no 3, 611-623

R

- Rose Ann, A. Paul, B., et al. (2007). La lutte contre le cancer du col de l'utérus: guide des pratiques essentielles. *Organisation mondiale de la santé*, p 37

S

- Salvadori, I.(2018). Le vaccin contre le virus du papillome humain chez les enfants et les adolescents. *Journal Paediatr Child Health*. 23(4): 266–270
- Sellors, JW. Sankaranarayanan, R.(2003). Colposcopie et Traitement des Néoplasies Cervicales Intraépithéliales : Manuel à l'usage des débutants, édité par J.W. Sellors et R. Sankaranarayanan. p.27-28

T

- Tawil, S. (2015). Les freins à la vaccination contre les papillomavirus : enquête chez les parents de jeunes filles de 11 à 19 ans. Thèse de médecine. Faculté de Médecine -Paris 7-. p 9-10
- Tranbaloc, P.(2008). Histoire naturelle des lésions précurseurs du cancer du col utérin. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 36,650-655
- Traore, S. (2005). Le dépistage des néoplasies intra-épithéliales du col de l'utérus par l'inspection visuelle à l'acide acétique et lugol. A propos de 4632 femmes dépistées dans le district de Bamako. Thèse de médecine. Faculté de Médecine et de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie Bamako. p. 4

ملخص

عق الرحم هو الجزء السفلي من الرحم ، ويتكون من ثلاثة أجزاء: خارج الرحم وباطن عنق الرحم ومنطقة التقاطع. هذا هو المكان الذي يبدأ فيه سرطان عنق الرحم. الهدف من هذه الدراسة هو تحديد الجوانب الخلوية المختلفة لأفات عنق الرحم السرطانية وما قبل السرطانية المختلفة. وفقاً لدراسة وبائية فإن هذا المرض شائع لدى النساء من جميع الفئات العمرية بداية من 20 عاماً. هناك ارتباط وثيق جداً (95-99% اعتماداً على الدراسة) بين بعض أنواع فيروس الورم الحليمي البشري والأفات السرطانية أو ما قبل السرطانية في عنق الرحم. فيروس الورم الحليمي البشري سرطاني وهذا يعني أن لديه القدرة على تحويل خلايا عنق الرحم إلى الخلايا السرطانية

الكلمات المفتاحية: عنق الرحم ، فيروس الورم الحليمي البشري ، عدوى ، آفة ، علم الأمراض ، سرطانية

Résumé

Le col utérin ou cervix correspond à la partie inférieure de l'utérus, il est constitué de trois parties : exocol, endocol et zone de jonction. C'est ici que prennent naissance du cancer du col de l'utérus. Le but de cette étude est de déterminer le différent aspect cytologique des différentes lésions précancéreuses et cancéreuses du col. Selon une étude épidémiologique cette pathologie est fréquente chez les femmes de toutes les tranches d'âge a partir de 20 ans. Il existe un lien très étroit (95-99% selon les études) entre certains HPV et les lésions précancéreuses ou cancéreuses du col de l'utérus. Ces HPV sont dits oncogènes, c'est à dire qu'ils ont le pouvoir de transformer les cellules du col de l'utérus en cellules dysplasiques puis cancéreuses.

Mots clés : col utérin, HPV, infection, lésion, pathologie, précancéreuse.

Summary

The cervix or cervix is the lower part of the uterus, it is made up of three parts: exocervix, endocervix and junction area. This is where cervical cancer starts. The aim of this study is to determine the different cytological aspect of the various precancerous and cancerous lesions of the cervix. According to an epidemiological study this pathology is common in women of all age groups from 20 years old. There is a very close link (95-99% depending on the study) between certain HPV's and precancerous or cancerous lesions of the cervix. These HPV's are said to be oncogenic, ie they have the power to transform cells of the cervix into dysplastic and then cancerous cells.

Keywords: cervix, HPV, infection, lesion, pathology, precancerous.