

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOULOU MAMMERI DE TIZI OUZOU



FACULTE DES SCIENCES BOLOGIQUES ET AGRONOMIQUES
DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologies des Populations et des Organismes

Thème

Synthèse bibliographique sur le cancer du col de l'utérus (*papillomavirus*)

Réalisé par

TABTI

Lamia

ZEROUROU

Dalila

Jury d'évaluation

Présidente du jury : M^{me} BRAHMI K.

Professeur

UMMTO

Examineur : M^f BOUACEM K.

MCA

UMMTO

Promotrice : M^{elle} CHOUGAR S.

MCB

UMMTO

Co-promotrice : M^{me} AMROUN-LAGA T.

MCB

UMMTO

Année universitaire
2020-2021

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, nous remercions Dieu le tout puissant qui nous a donné la force et le courage pour continuer et éclairer le chemin de la réalisation de ce mémoire.

Nous tenons à remercier vivement notre promotrice madame Chougar et co-promotrice madame Amroun qui ont suivies les étapes de notre travail.

Notre travail ne pourrait avoir de valeur sans la contribution des membres de jury qui ont accepté de juger ce mémoire. Un merci à madame Brahmi qui nous fait l'honneur de la présidente de jury. Ainsi que monsieur Bouacem pour nous avoir offert le privilège d'examiner ce travail.

Nous remercions tous les enseignants qui ont contribué à notre parcours et tous qui ont participé de près ou de loin à ce modeste travail.

Enfin, nous souhaitons tout particulièrement remercier nos parents et nos proches pour leur soutien à toutes épreuves et leur confiance en nous.

DEDICACES

*Nous avons le plaisir de dédier ce modeste travail,
A nos parents, nos chers frères et sœurs qui ont toujours été là
pour nous, et qui nous ont donné un magnifique modèle de
labeur et de persévérance.*

*A tous nous amis. Nous avons passé avec vous des beaux
moments inoubliables.*

*A tous les étudiants de la promotion de Master biologie des
populations et des organismes.*

Glossaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Chapitre I. Rappel anatomo-histologique du col utérin

I. Anatomie 2

II. Histologie 3

III. Vascularisation 5

IV. Drainage lymphatique 6

Chapitre II. *Papillomavirus* humain (HPV)

I. Histoire naturelle des HPV 7

II. Structure des HPV 8

 1. Génome des HPV 9

 2. Phylogénie des *papillomavirus*..... 11

III. Classification des HPV 11

 1. Classification basée sur la séquence génomique 11

 2. Classification basée sur le tropisme 14

 3. Classification basée sur le potentiel oncogène 14

IV. Cycle viral des HPV 15

1. Infection primaire de l'épithélium	16
2. Phase de maintenance	17
3. Phase de prolifération	17
4. Phase d'amplification	17
5. Phase d'assemblage	17
V. Mode de transmission	18
1. Transmission sexuelle	18
2. Autre mode de transmission	18
VI. HPV et cancer du col de l'utérus	19
VII. Infection sexuelle selon l'âge	20
VIII. Mécanisme cellulaire de transformation maligne	20
IX. Immunité et <i>papillomavirus</i>	21
1. Réponse cellulaire	21
2. Réponse humorale	21
X. Facteur de risque de l'infection de HPV	21
XI. Evolution de l'infection	22
XII. Traitement des HPV	23
XIII. Prévention des <i>papillomavirus</i>	24

Chapitre III. Cancer du col de l'utérus

I. Histoire naturelle du cancer du col utérin	25
II. Etude épidémiologique	26
III. Différent types du cancer du col de l'utérus	28
1. Carcinomes épidermoïdes infiltrants	28

2. Adénocarcinomes	29
IV. Stadification et classification histologique	29
1. Stadification.....	29
2. Classification histologique	29
V. Facteurs de risque	30
VI. Etudes clinique du cancer du col de l'utérus.....	32
1. Examen cytologique	32
2. Examen histologique	34
3. Symptômes	34
VII. Traitement du cancer du col de l'utérus	35
1. Cryothérapie	35
2. Vaporisation laser.....	35
3. Chirurgie	36
4. Radiothérapie.....	36
5. Chimiothérapie	36
VIII. Suivi après le traitement	37
IX. Prévention de cancers du cul de l'utérus.....	37
Conclusion.....	38

Références bibliographiques

Résumé

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

ANEAS : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.

ARN : Acide Ribonucléique.

ASC : Atypical Squamous Cells (Cellules Atypiques épidermoïdes).

ASC-H : Atypical Squamous Cells, cannot exclude high grade lesion (cellules atypies épidermoïdes ne pouvant exclure une lésion épidermoïde de haut grade).

ASC-US : Atypical Squamous Cells Undetermined Significance (cellules malpighiennes Atypiques de signification indéterminée).

CIN : Néoplasie Cervicale Intra-épithéliale.

CIN1 : Néoplasie Intra-épithéliale Cervicale de grade 1 : dysplasie légère touchant le tiers inférieur ou moins de l'épaisseur épithéliale.

CIN2 : Néoplasie Intra-épithéliale Cervicale de grade 2 : dysplasie modérée touchant un tiers à deux tiers de l'épaisseur épithéliale.

CIN3 : Néoplasie Intra-épithéliale Cervicale de grade 3 : dysplasie sévère ou carcinome *in situ*, touchant entre les deux tiers et la totalité de l'épaisseur épithéliale.

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer.

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens.

E : (Early).

FCU : Frottis Cervico-Htérin.

FCV : Frottis Cervico Vaginal.

FIGO : Fédération Internationale des Gynécologues et Obstétriciens.

HAS : Haute Autorité de Santé.

HPV : Humain *Papillomavirus*.

HPV-HR : Human Papillomavirus à Haut Risque.

HSIL : High Squamous Intra epithelial lesion (lésion malpighiennes intra-épithéliales de haut grade).

IARC: International Agency for Research on Cancer Intra- épithéliale.

Liste des abréviations

INSP : Institut National de la Santé Publique.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

IST : Infection Sexuellement Transmissible.

JPC : Jonction Pavimento-Cylindrique.

L: Late (gène Tardif).

LCR: Long Control Region.

LIEBG : Lésion Intra épithéliales épidermoïde de Bas Grade

LIEHG : Lésion Intra épithéliales épidermoïde de Haut Grade

LSIL : Low Squamous Intra epithelial lesion (Lésion malpighienne intra épithéliales de bas grade)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Pb: Paire de Bases

PCR : Polymerase Chain Reaction

POL : Phases Ouvertes de Lecture

pRb : Protéine du rétinoblastome

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

Figure 1 : Schéma descriptif de l'utérus (Rolling, 2014).....	2
Figure 2 : Histologie du col de l'utérus (Beaudin et <i>al.</i> , 2014).....	3
Figure 3 : Epithélium pavimenteux stratifié (Sarakarayanan et <i>al.</i> , 2004).....	3
Figure 4 : Epithélium cylindrique (Sarakarayanan et <i>al.</i> , 2004).	4
Figure 5 : Epithélium pavimento-cylindrique (Sellors et Sarakarayanan et <i>al.</i> , 2004).....	5
Figure 6 : Vascularisation du col utérin (Prat, 2012).	5
Figure 7 : Représentation d'une particule virale de HPV : modèle atomique de la capside et modèle schématique (Bousarghin, 2009).	8
Figure 8 : Structure de la capside des <i>papillomavirus</i> (Belnap et <i>al.</i> , 1996).	9
Figure 9 : Représentation schématique du génome de HPV16 circulaire montrant l'emplacement des gènes précoces (E 1-7), des gènes tardifs (L1 et L2), et de la longue région de contrôle LCR (Burk, 1999).....	10
Figure 10 : Arbre phylogénétique des <i>Papillomavirus</i> (De Villiers et <i>al.</i> , 2004).....	11
Figure 11 : Répartition des cancers du col de l'utérus en fonction des types d'HPV (Castellsague et Muñoz, 2003).	15
Figure 12 : Cycle virale de HPV (Rouquille, 2009).....	16
Figure 13 : Persistance, clairance et progression des infections à HPV à haut risque (Clavel, et <i>al.</i> , 2008).....	23
Figure 14 : Schéma comparatif entre col de l'utérus normal et un autre col cancéreux (Anonyme 3, 2020).	25
Figure 15 : Développement histologique du cancer du col (Pisaneshi., 2009).	26
Figure 16 : Données d'incidence du cancer du col utérin dans la région MENA (Meadle East and North Africa) (Khenchouche, 2014).....	28
Figure 17 : Frottis cervical par le Speculum (Anonyme 4, 2020).....	33

Tableau I : Propriétés biologiques des protéines des HPV.....	10
Tableau II : Classification des HPV.	12
Tableau III : Distribution des types d'HPV selon leur tropisme.....	14
Tableau IV : Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène.....	15
Tableau V : Stades de cancer de col de l'utérus selon le système de classification FIGO (Stades 1 à 4) et UICC (stades 0 à 4)	29
Tableau VI : Lésions précancéreuses du col de l'utérus : différentes terminologies employées pour le compte-rendu des résultats de la cytologie et de l'histologie.	30

Introduction

Le cancer du col de l'utérus est un problème de santé publique mondial. Il entraîne une morbidité et une mortalité importante, avec plus de 500 000 nouveaux cas et plus de 300 000 décès par an dans le monde, c'est une pathologie d'origine infectieuse localisée au niveau de la muqueuse utérine, survient après une exposition prolongée au papillomavirus humain. Il est au deuxième rang des cancers chez la femme dans le monde en terme d'incidence et au premier rang en terme de mortalité, principalement dans les pays en voie de développement (Duport, 2008).

Le cancer du col utérin est l'un des rares cancers humains évitables (Monsonogo, 2006), s'il est dépisté aux premiers stades asymptomatiques. Il est précédé par une phase précancéreuse qui peut durer plusieurs années avant l'apparition des symptômes cliniques, dont le signe majeur est l'hémorragie génitale. Le dépistage par pratique régulière du frottis cervico-vaginal permet de détecter les lésions précancéreuses et de les traiter à un stade précoce (HAS, 2013).

L'Algérie a recensé 2112 cas représentant 10,5 % des cancers féminins et une incidence brute de 10 à 20 pour 100000 femmes. En 2008, l'Algérie est classée troisième parmi les pays Arabes en terme de prévalence de ce cancer (Ferlay et *al.*, 2010).

Les carcinomes du col utérin sont associés dans 99 % des cas à une infection par un virus : le virus du papillome humain (HPV de type 16 et 18 essentiellement) (Boulade, 2009).

Le *Papillomavirus* est un virus très courant qui se transmet sexuellement. La plupart des nouvelles infections s'éliminent spontanément, mais quand elles persistent, elles peuvent entraîner le développement de lésions précancéreuses qui, si elles ne sont pas traitées, sont susceptibles d'évoluer en cancer (Baldauf et *al.*, 2007).

Par ailleurs, la prévention primaire par la vaccination contre les *papillomavirus* humains représente une nouvelle piste dans la lutte contre le cancer du col en prévenant, le développement des lésions précancéreuses même si leur efficacité sur les cancers invasifs n'est pas encore évaluable (Bernard et *al.*, 2013).

A la lumière de ces données, nous avons entrepris cette étude bibliographique, elle permet de présenter les papillomavirus à haut risque oncogène dans les liaisons cervicales précancéreuses afin d'évaluer l'activité du dépistage du cancer du col utérin, elle permet aussi de connaître les principaux facteurs de risque sur ces infections.

Ce présent document est scindé en trois chapitres : le premier rappellera l'anatomo-histologique du col utérin, le deuxième présentera les *papillomavirus* humain, le dernier chapitre traitera le cancer du col de l'utérus. Cette étude sera close par une conclusion.

Chapitre I
Rappel anatomo-
histologique du col utérin

I. Anatomie

1. Utérus

L'utérus est un organe musculaire lisse, creux, en forme de poire et aux parois épaisses. Quand il n'est pas distendu par une grossesse ou une tumeur, l'utérus mesure environ 10 cm de haut, du fond utérin (fundus) jusqu'au col. Il est soutenu par tout un ensemble de ligaments formés par des replis du péritoine (fine membrane recouvrant l'intérieur de la paroi abdominale). La région située entre l'utérus et la paroi pelvienne est appelée le paramètre. La cavité utérine est tapissée par l'endomètre. L'endomètre est composé d'une couche épithéliale qui contient de nombreuses glandes; il subit d'importantes modifications au cours du cycle menstruel et de la grossesse (OMS, 2007).

2. Col de l'utérus

Le col de l'utérus correspond au tiers inférieur de l'utérus. Il est constitué d'un tissu fibromusculaire dense tapissé de deux types d'épithélium, et mesure 3 cm de long pour 2,5 cm de diamètre. La partie inférieure du col (col extérieur ou exocol) s'avance dans le vagin ; elle est visible lors d'un examen au spéculum. Les deux tiers supérieurs du col (col intérieur ou endocol) sont situés au-dessus du vagin. Le canal cervical traverse le col en son milieu, l'orifice interne (débouchant dans la cavité utérine) jusqu'à l'orifice externe (débouchant dans le vagin) que l'on peut voir au centre du col, lors de l'examen au spéculum. L'orifice externe se présente en effet sous forme d'une petite ouverture circulaire chez les femmes nullipares. Il prend l'aspect d'une fente large et irrégulière, en forme de bouche, chez les femmes qui ont eu des enfants. L'utilisation d'un spéculum endocervical permet de voir la portion inférieure du canal endocervical (Fig 01) (OMS, 2007).

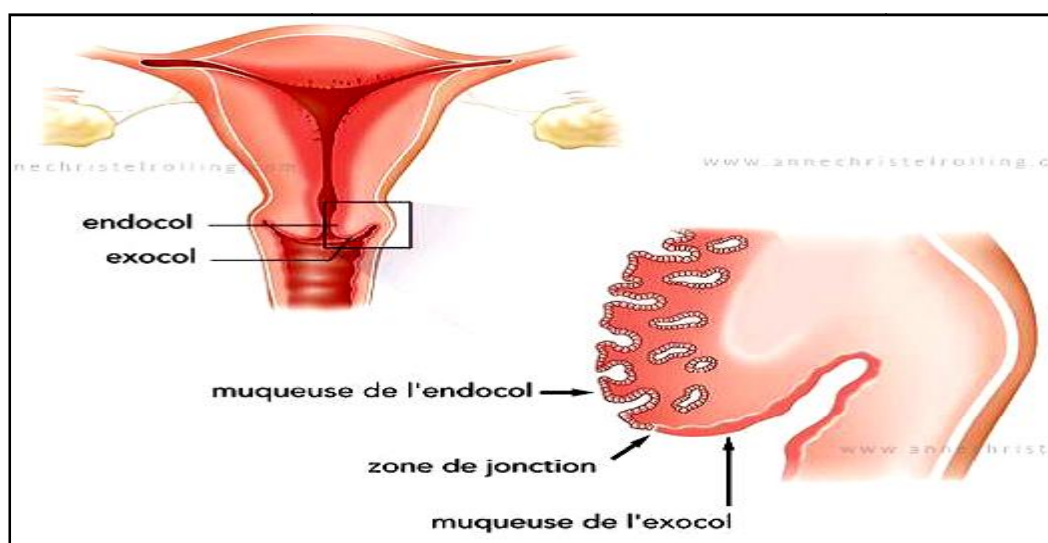


Figure1 : Schéma descriptif de l'utérus (Rolling, 2014).

II. Histologie

La paroi du col de l'utérus est moins épaisse que celle du corps utérin. Elle est résistante et comporte 3 tuniques qui sont de dehors en dedans, la séreuse, conjonctivo-élastique et la musculuse (myomètre) composée de trois couches, elle est plus épaisse au niveau du corps par rapport au col, la muqueuse au niveau du col, elle comprend trois zones l'exocol, l'endocol et la zone de jonction (Fig 02) (Beaudin et *al.*, 2014).



Figure 2 : Histologie du col de l'utérus (Beaudin et *al.*, 2014).

1. Exocol

L'exocol est la portion du col s'étendant à l'extérieur de l'orifice externe, c'est la partie aisément visible du col lors d'un examen visuel avec le spéculum (fig 03) (Chard et Grudzinskas, 1994).

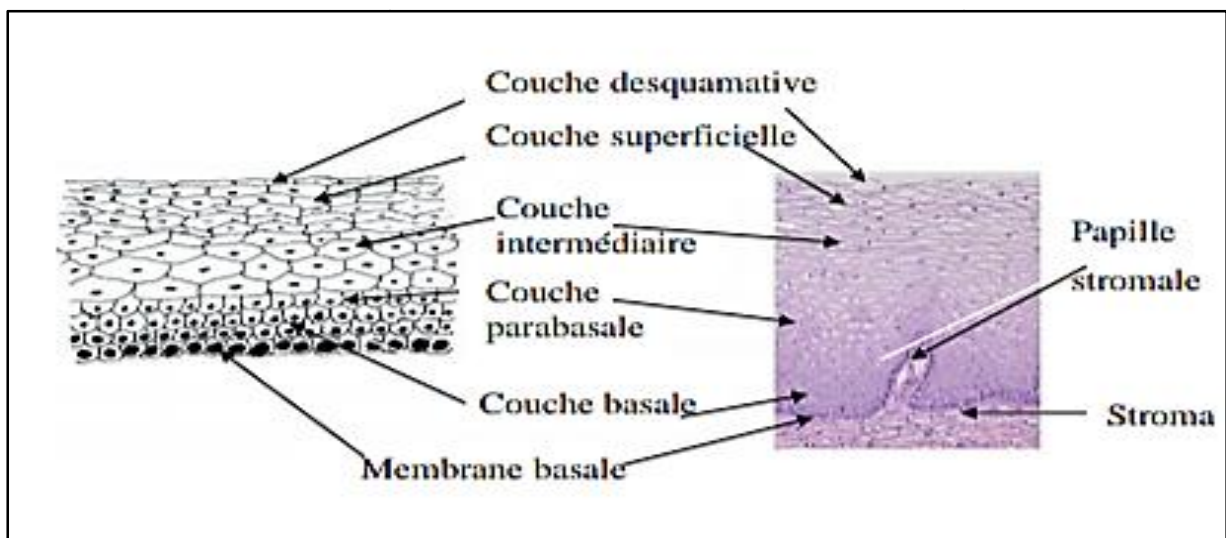


Figure 3 : Epithélium pavimenteux stratifié (×20) (Sarakaranyanan et Wesley, 2004).

2. Endocol

L'endocol est la portion du col située à l'intérieur de l'orifice externe. Pour la visualiser, il est nécessaire d'étirer ou de dilater l'orifice externe (Sellors et Sankaranarayanan, 2004).

La cavité utérine est tapissée d'un tissu appelé endomètre. Il s'agit d'un épithélium cylindrique (ou épithélium glandulaire). Celui-ci subit d'importants changements au cours du cycle menstruel (fig 04) (Singer et Jordan, 2006).

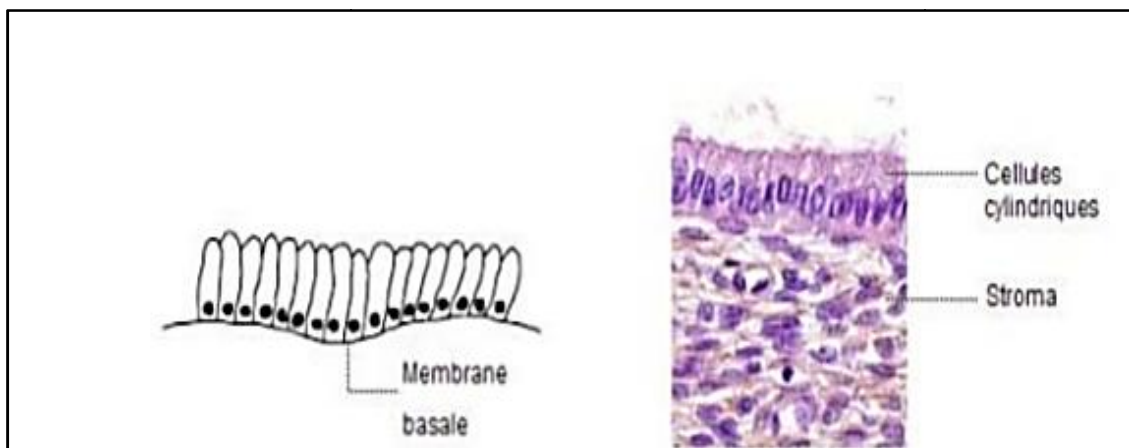


Figure 4 : Epithélium cylindrique (×40) (Sarakaranyanan et Wesley, 2004).

3. Zone de jonction

La zone de jonction sépare ces deux épithéliums, elle est constituée d'un épithélium pavimento-cylindrique (JPC). En fait, sa position réelle varie au cours de la vie génitale, sous l'influence des œstrogènes. Elle se situe habituellement à moins de cinq centimètres de l'orifice du col mais elle pourra être positionnée sur l'exocol (ectopie) à chaque fois qu'il y aura une sécrétion importante d'œstrogènes (naissance, puberté, grossesse) ou un apport exogène (contraception). Elle forme alors un ectropion. Inversement la zone de jonction peut être ascensionnée dans l'endocol en cas de carence hormonale, notamment après la ménopause. Lorsque l'ectopie est constituée, l'épithélium cylindrique endocervical se trouve directement au contact du milieu vaginal (pH différent, agressions mécaniques...). La "réparation" se fait à partir de la zone de jonction, par une intense prolifération et différenciation des cellules basales jonctionnelles qui sont à l'origine du processus de métaplasie malpighienne (Fig 05) (Singer et Jordan, 2006).

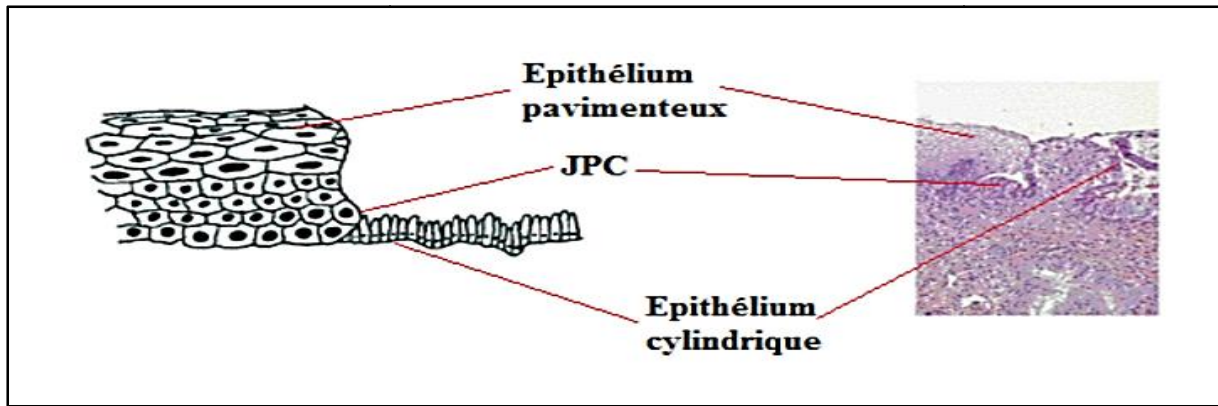


Figure 5 : Epithélium pavento-cylindrique ($\times 10$) (Sellors et Sankaranarayanan, 2004).

III. Vascularisation

Les artères qui alimentent l'utérus et le col sont issues des artères iliaques internes et de leurs branches utérines, cervicales et vaginales. Les branches cervicales descendent sur toute la longueur du col en position 3 heures et 9 heures. Les veines du col cheminent parallèlement aux artères (Fig 06) (Echafi, 2019).

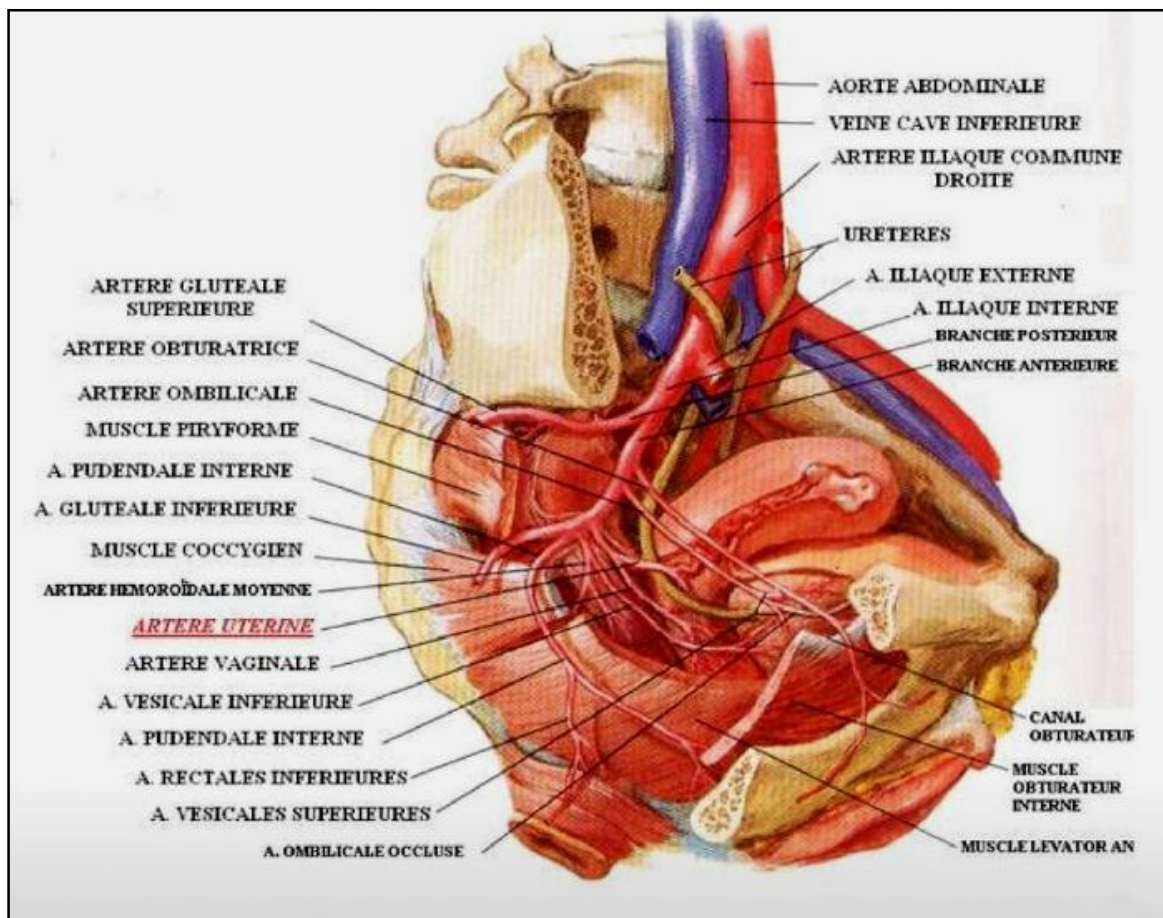


Figure 6 : Vascularisation du col utérin (Prat, 2012).

IV. Drainage lymphatique

Le col de l'utérus a un riche réseau lymphatique, particulièrement abondant dans les couches musculaires. Le drainage cervical part du réseau collecteur péricervical et se jette dans trois pédicules principaux. Le pédicule pré-urétéral, qui traverse le paramètre et atteint les ganglions iliaques externes, qui constituent le groupe médian situé au-dessus du nerf obturateur et en dehors de l'artère ombilicale et contre la paroi pelvienne. Ils se drainent dans les ganglions situés au niveau de la bifurcation iliaque externe iliaque interne. Le pédicule iliaque interne, en arrière de l'uretère, se jette dans les lymphatiques iliaques internes (hypogastriques), alors que le pédicule sacral, se porte en arrière au sein des ligaments utérosacrés, se jette dans les lymphatiques sacraux et dans ceux du promontoire dans l'angle de la bifurcation aortique. On distingue également le groupe intermédiaire (entre artère et veine) et le groupe latéral (au-dessus de la veine). Les ganglions pelviens se drainent ensuite vers les ganglions iliaques primitifs puis vers les ganglions lomboaortiques (Echafi, 2019).

Chapitre II :
Papilomavirus Humains HPV

Les *Papillomavirus* (du latin papilla, diminutif de papula signifiant bouton, et du suffixe grec -ome, désignant le caractère tumoral) sont responsables d'une grande variété de lésions cutanées et muqueuses rassemblées sous le nom de papillomes viraux en raison de leur aspect papillomateux et de leur origine virale. On distingue les verrues cutanées et anogénitales, papillomes oraux et laryngés, épidermo dysplasie verruciforme. Des lésions analogues induites par des virus apparentés sont aussi connues dans le règne animal : chez les rats/souris, lapins, moutons, bœufs, chevaux, cerfs, daims, chiens, singes, mais aussi chez les oiseaux et les tortues (Mougin et al., 1997). Les *Papillomavirus* retrouvés chez l'homme portent le nom de *Papillomavirus* humains ou human *Papillomavirus* (Segondy, 2008).

I. Histoire naturelle des papillomavirus

Les *papillomavirus* sont des virus très anciens et extrêmement stables mais leur caractérisation fut relativement longue, car il n'existe pas de système cellulaire permettant leur propagation *in vitro*. C'est le développement de la biologie moléculaire dans les années 70, qui a permis d'établir leur remarquable pluralité, leur spécificité tissulaire et leur pathogénicité dépendante du génotype (Lopes, 2005).

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

Durant les années 1960 à 1970, les données épidémiologiques ont montré que les lésions cutanées et muqueuses sont transmis par contact sexuel et ont inspiré la recherche d'un agent microbien comme facteur étiologique des néoplasies cervicales (Djigma, 2011).

Dans les années 1970, un chercheur allemand est persuadé qu'un virus, le virus du papillome humain ou HPV, peut être à l'origine du cancer du col de l'utérus (Zur Hausen, 2009).

Dans les années 1980, l'attention s'est portée progressivement vers un nouveau candidat, le HPV, avec de solides évidences issues de la biologie moléculaire impliquant certains types de virus comme agents responsables de la transformation cellulaire (Monsonogo, 1988).

En 1995 International Agency for Research on cancer (l'IARC) classe les HPV 16 et 18 comme des agents carcinogènes chez les humains (Monsonogo, 2006).

II. Structure des *Papillomavirus humains* HPV

Les HPV sont des virus de petite taille (de 45 à 55 nm de diamètre), non enveloppés composés exclusivement de protéines virales (Aubin et *al.*, 2003), présentées par 72 capsomères disposés selon une symétrie icosaédrique (Fig 8) (Mougin et *al.*, 1997).

Leur génome est constitué d'une molécule circulaire d'ADN double brin de 8 000 paires de bases environ (Monsonogo, 2006). Ils se répliquent dans le noyau cellulaire. Ils sont particulièrement résistants dans le milieu extérieur (froid, solvants organiques, détergents) (Bernard et *al.*, 2010).

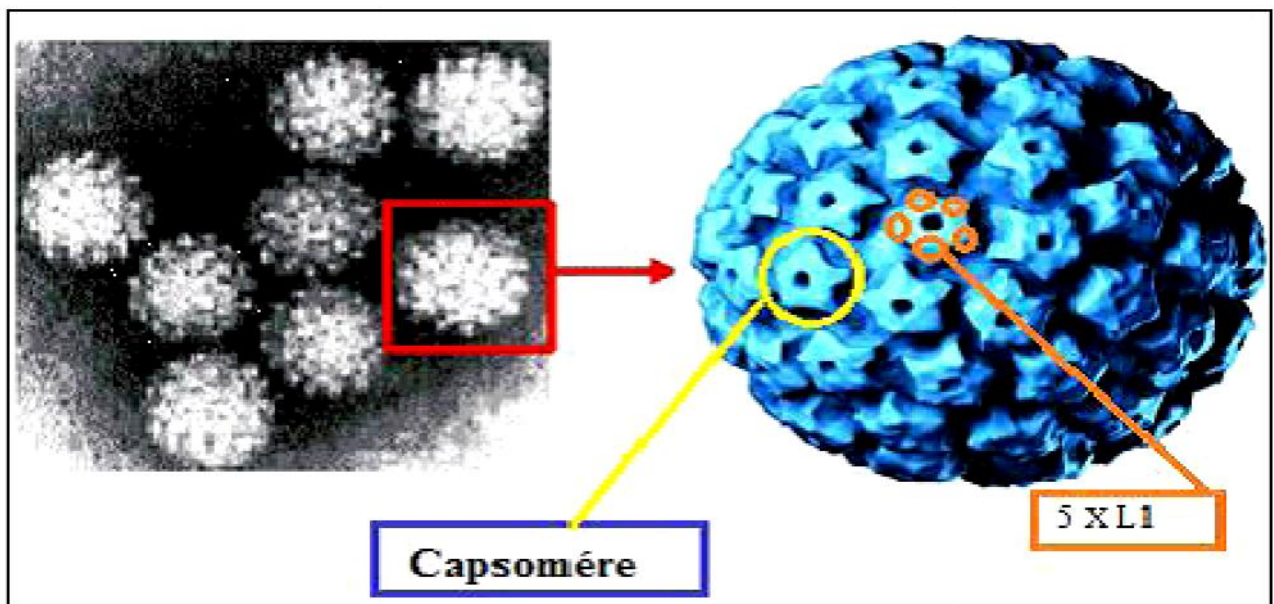


Figure 8 : Représentation d'une particule virale de HPV : modèle atomique de la capside et modèle schématique (Bousarghin et *al.*, 2009).

La capside des HPV, à symétrie icosaédrique, est constituée de 360 molécules L1 (protéine majeure) en association avec 12 copies de la protéine L2 par virion. Elle comporte 72 capsomères, chacun est formé de 5 protéines L1 et une molécule L2 (Fig 9) (Pereira et *al.*, 2009).

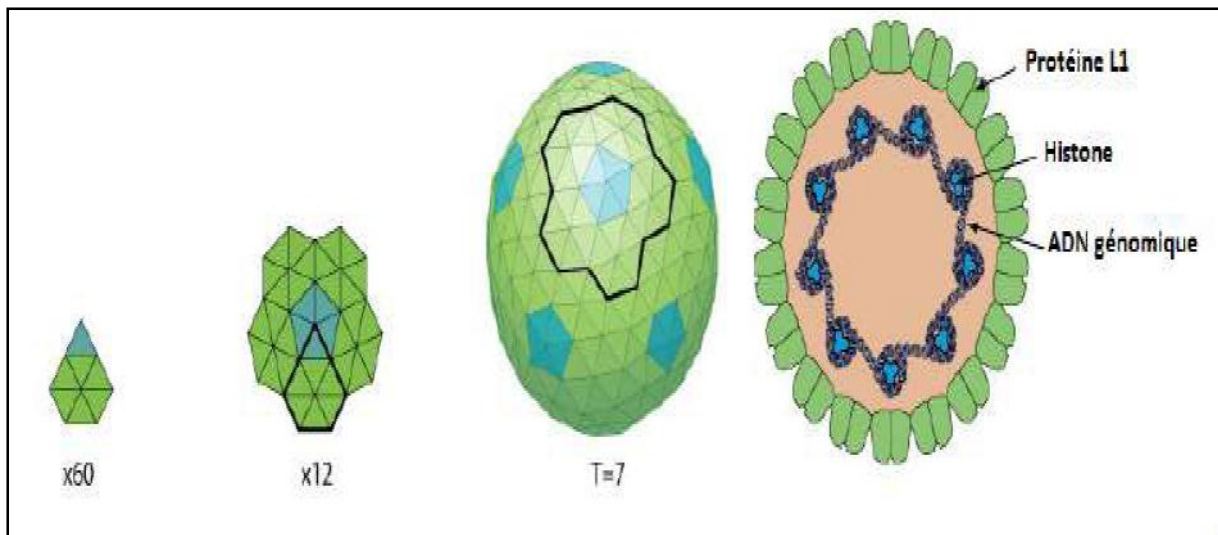


Figure 9 : Structure de la capside des *papillomavirus* (Belnap et *al.*, 1996)

1. Génome des HPV

Le génome viral est une molécule d'ADN circulaire bicaténaire d'environ 8000 paires de bases dont un seul des brins est codant. Il s'associe avec les histones cellulaires pour former des nucléosomes. Il contient 10 phases ouvertes de lecture (POL) chevauchant et qui sont transcrits en ARN polycistroniques (Mitsuishi et *al.*, 2013).

Le même auteur rajoute qu'on distingue trois régions organisées (Tableau I) : La région E (Early), d'E1 à E8 (d'environ 4 Kpb), la région L (Late), L1 et L2 (D'environ 3 Kpb) et la région régulatrice, non codante, LCR (pour long control région) de taille comprise entre 400 et 1000 Pb.

D'après Carcopino (2011), la région codante E code des protéines non structurales, alors que la région codante L comporte les POL des protéines de structure L1, L2.

Tableau I : Propriétés biologiques des protéines des HPV (Monsonogo, 2006).

Protéine	Fonction
E1	Réplication de l'ADN viral
E2	Réplication, régulation de la transcription
E4	Maturation des virions
E5	Stimulation de la prolifération cellulaire
E6	Protéine oncogène, favorise la dégradation de la protéine p53
E7	Protéine oncogène, favorise la dégradation de la protéine de susceptibilité au rétinoblastome pRb
L1	Protéine majeure de capside
L2	Protéine mineure de capside

La région non codante LCR (long control région) renferme deux promoteurs majeurs, le promoteur précoce (p97) initie la transcription en amont du gène E6, et le promoteur tardif (p670) trouvant dans la région E7 et s'active durant la phase tardive du cycle viral productif. Les trois régions du génome viral sont séparées par deux sites de polyadénylation : un site précoce AE et un site tardif AL (Fig 10) (Mitsuishi *et al.*, 2013).

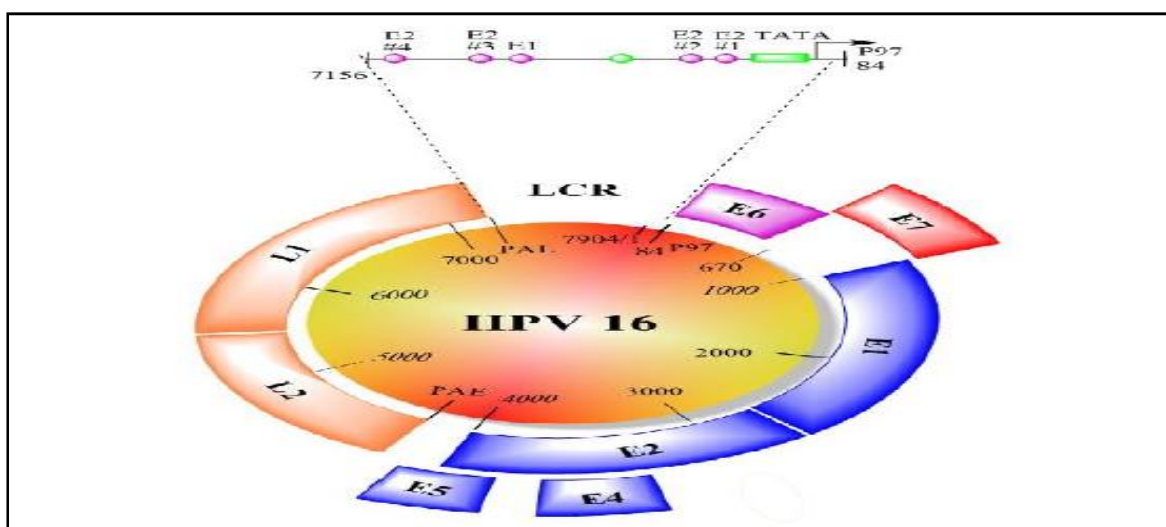


Figure 10 : Représentation schématique du génome de HPV16 circulaire montrant l'emplacement des gènes précoces (E 1-7), des gènes tardifs (L1 et L2), et de la longue région de contrôle LCR (Burk, 1999).

2. Phylogénie des Papillomavirus

Les *Papillomavirus* à l'origine regroupés avec les polyomavirus dans la famille des *Papovaviridae*, les *Papillomavirus* forment aujourd'hui la famille des *Papillomaviridae*. Plus de 120 génotypes sont actuellement connus, certains d'entre eux ont été complètement séquencés. Ainsi, la famille des *Papillomaviridae* est composée de 16 genres (nommés d'alpha à pi et possédant moins de 60% d'identité). Chaque genre regroupe une à plusieurs espèces de *papillomavirus*. Parmi les 16 genres, 5 genres correspondent aux *Papillomavirus humains*, ce sont les genres alpha, bêta, gamma, mu et nu (fig 11) (De Villiers et al., 2004).

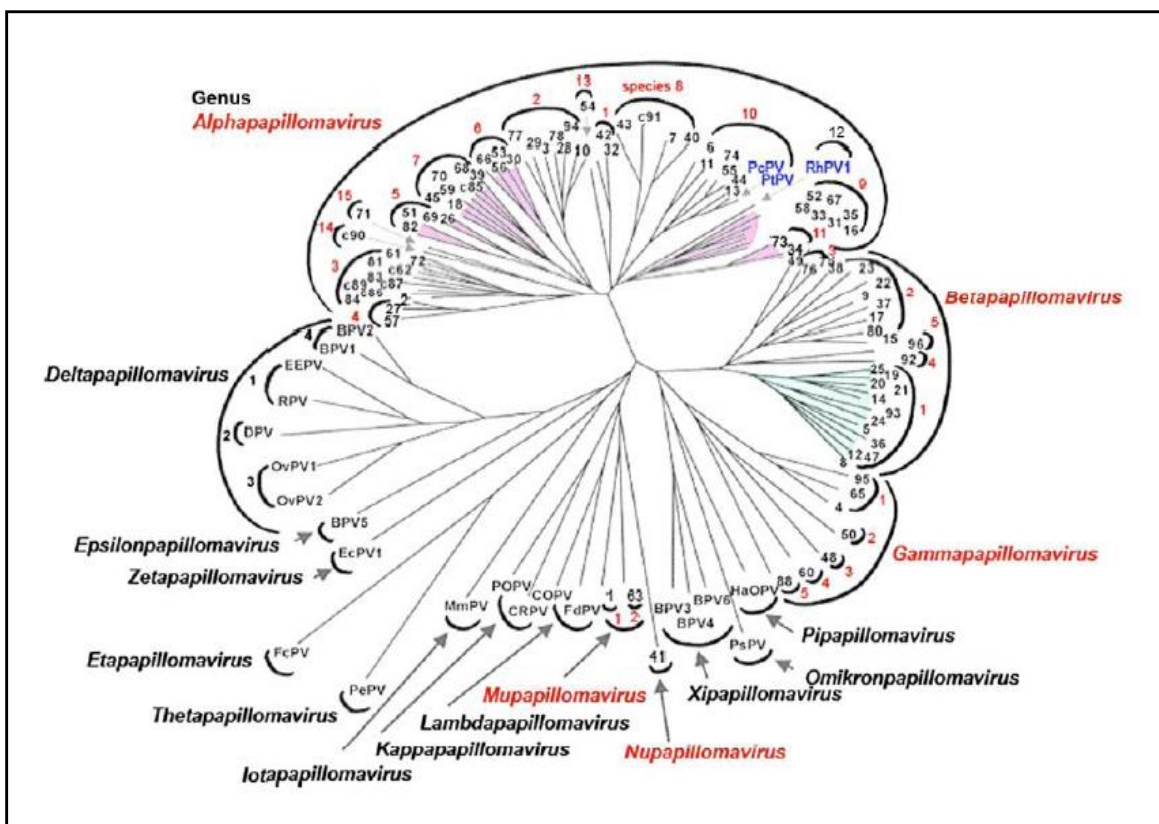


Figure 11 : Arbre phylogénétique des *Papillomavirus* (De Villiers et al., 2004).

III. Classification des HPV

La classification des différents types d'HPV peut être basée sur leur séquence génomique, leur tropisme ou également sur leur pouvoir oncogène.

1. Classification basée sur la séquence génomique

La classification est basée sur la comparaison de la séquence nucléotidique du gène

L1, le plus conservé. Pour qu'un nouveau type d'HPV soit reconnu, il faut que le génome complet du virus ait été séquencé et que sa séquence L1 présente une divergence de plus de 10% avec la séquence L1 du type connu le plus proche génétiquement.

Une différence de 2 à 10% définit l'appartenance à un sous-type et une différence de moins de 2% définit un variant. C'est ainsi que les virus initialement dénommés HPV46, HPV55 et HPV64 sont maintenant considérés comme les sous-types respectifs de HPV20, HPV44 et HPV34 car ils présentaient un pourcentage d'homologie supérieur à 90% (De Villiers et *al.*, 2004).

Les mêmes auteurs rajoutent que les différents types des *papillomavirus* sont regroupés en espèces avec une homologie supérieure à 70% et les espèces (numérotées à l'aide d'un chiffre arabe) sont regroupées dans le même genre (désigné par une lettre grecque alpha à pi) si l'homologie de la séquence L1 est supérieure à 60%. Sur un peu plus de 200 génotypes de *papillomavirus* identifiés (Tableau II), 118 ont été totalement séquencés, parmi lesquels 96 *papillomavirus* humains (HPV1 à HPV 96) et 22 *papillomavirus* animaux (Alain et *al.*, 2010).

Tableau II : Classification des HPV (Alain et *al.*, 2010).

Genre	Espèce	Type principal	Autre types	Commentaires
Alpha- <i>papillomavirus</i>	1	HPV 32	HPV 42	Bas risque, lésion orale ou génitales
	2	HPV 10	HPV 3, 28, 29, 78, 94	Bas risque, lésions cutanées parfois muqueuses
	3	HPV 61	HPV 62, 72, 81, 83, 84, 86, 87, 89	Bas risque, lésions muqueuses
	4	HPV 2	HPV 27, 57	Verrues vulgaires
	5	HPV 26	HPV 51, 69, 82	Haut risque, lésions muqueuses
	6	HPV 53	HPV 60, 56, 66	Haut risque, lésions muqueuses
	7	HPV 18	HPV 39, 45, 59, 68, 70, 85	Haut risque, lésions muqueuses
	8	HPV 7	HPV 40, 43, 91	Bas risque, lésions cutanées et

				muqueuses
	9	HPV 16	HPV 31, 33, 35, 52, 58, 57	Haut risque, lésions muqueuses
	10	HPV 6	HPV 11, 13, 44, 74	Bas risque, condylomes acuminé, papillomatose laryngée
	11	HPV 34	HPV 73	Haut risque, lésions muqueuses
	12	HPV 1	HPV	Papillomavirus singe Rhésus
	13	HPV 54	HPV	Bas risque, lésions muqueuses
	14	HPV 90	HPV	Bas risque, lésions muqueuses
	15	HPV 71	HPV	Bas risque, lésions muqueuses
Beta- <i>papillomavirus</i>	1	HPV 5	HPV 8, 12, 14, 19, 20, 21, 25, 36, 47, 93	Lésions cutanées généralement bénignes. Lésions parfois malignes: épidermo-dysplasie verruciforme, immunodéprimés
	2	HPV 9	HPV 15, 17, 22, 23, 37, 38, 80	Lésions cutanées généralement bénignes. Lésions parfois malignes: épidermo-dysplasie verruciforme, immunodéprimés
	3	HPV 49	HPV 75, 76	Lésions cutanées bénignes
	4	HPV 92		Lésions cutanées pré-cancéreuses et cancéreuses
	5	HPV 96		Lésions cutanées pré-cancéreuses et cancéreuses
Gamma- <i>papillomavirus</i>	1	HPV 4	HPV 65, 95	Lésions cutanées
	2	HPV 48		Lésions cutanées
	3	HPV 50		Lésions cutanées
	4	HPV 60		Lésions cutanées
	5	HPV 88		Lésions cutanées
Mu- <i>papillomavirus</i>	1	HPV 1		Verrues vulgaires, plantaires
	2	HPV 63		Verrues vulgaires, plantaires
Nu- <i>Papillomavirus</i>	1	HPV 41		Lésions cutanées, retrouvé dans carcinomes cutanées

2. Classification basée sur le tropisme

On peut distinguer les types d'HPV à tropisme cutané et ceux à tropisme muqueux. Cette distinction n'est pas toujours absolue, certains types d'HPV n'ayant pas un tropisme strict pour la peau ou les muqueuses. Les HPV à tropisme muqueux appartiennent au genre *alpha-papillomavirus*, alors que les HPV à tropisme cutané appartiennent essentiellement au genre *beta-papillomavirus* et *gamma-papillomavirus* ainsi qu'aux genres *mu-papillomavirus* et *nu-papillomavirus* (Tableau III) (Bernard et al., 2010).

Tableau III : Distribution des types d'HPV selon leur tropisme (De Villiers et al., 2004).

Tropisme	Types
Cutané	1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 27, 36, 37, 38, 41, 47, 48, 49, 50, 57, 60, 63, 65, 75, 76, 80, 92, 93, 95, 96
Muqueux	6, 11, 13, 16, 18, 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 39, 42, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 61, 62, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 89, 90
Mixte	3, 7, 10, 28, 29, 40, 43, 78, 91, 94

3. Classification basée sur le potentiel oncogène

La Classification basée sur le potentiel oncogène ne prend en considération que les HPV à tropisme muqueux, étant basée sur le risque de cancer du col de l'utérus associé à HPV (Segondy, 2008). Au sein de ce groupe, deux catégories de virus ont pu être identifiées (Tableau IV).

Les virus dits de haut risque, tels que les HPV « 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 » et les plus répandus sont les HPV « 16 et 18 », associés au développement de cancers anogénitaux incluant le cancer du col de l'utérus, les virus dits de bas risque, tels que HPV « 40, 42, 43, 44, 54, 61 » et les plus connus sont les HPV « 6 et 11 », responsables de verrues génitales et les papillomes (Muñoz et al., 2006 ; Monsonego, 2007).

Tableau IV : Classification des HPV ano-génitaux selon leur potentiel oncogène (Muñoz et al., 2006).

Classification	Types
Haut risque	16, 18, 31, 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, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

Le papillomavirus humain de type 16 (HPV16) est le plus fréquemment associé aux tumeurs du col de l’utérus (54,6 %), viennent ensuite les types 18 (15,8 %), 45 (3,7 %), 33 (4,4 %) et 31 (3,5 %) (Fig 12) (Castellsague et Muñoz, 2003).

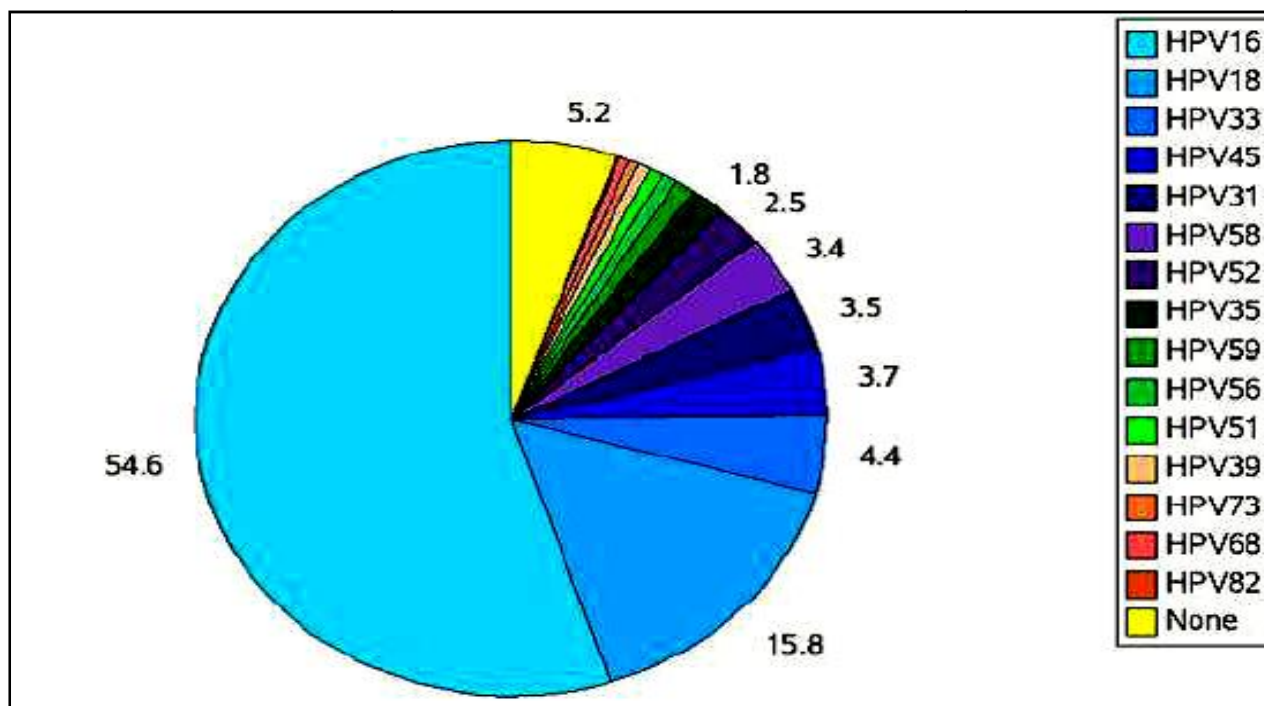


Figure 12 : Répartition des cancers du col de l’utérus en fonction des types d’HPV (Castellsague et Muñoz, 2003).

IV. Cycle virale des HPV

Le cycle viral des HPV va être lié au programme de différenciation des cellules infectées, ce qui implique une coordination entre l’expression des différents produits des

gènes viraux et la progression des cellules infectées vers la surface de l'épithélium (Chiah, 2014). L'ensemble des évènements du cycle viral peut être divisé en cinq étapes (Fig 13).

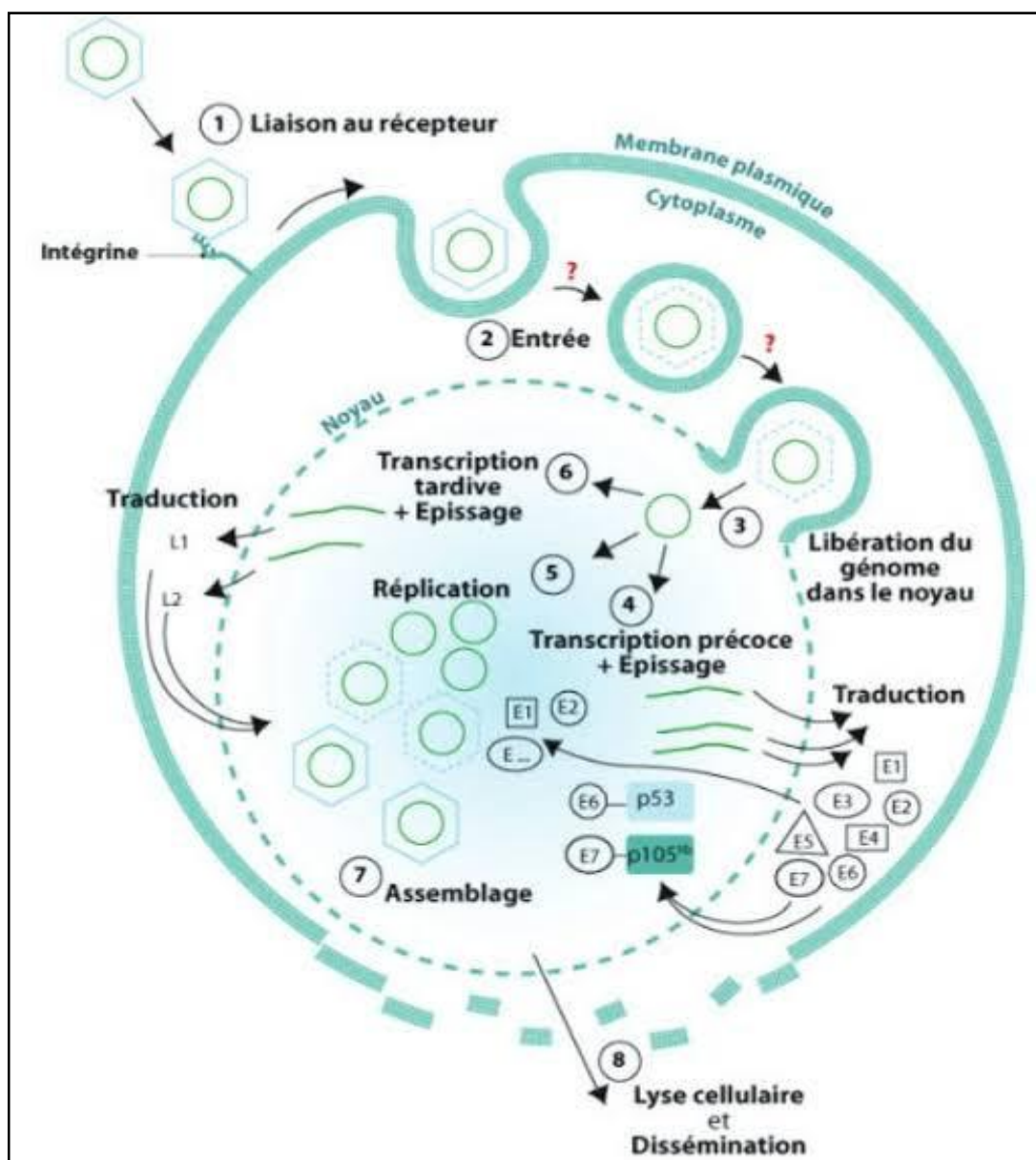


Figure 13 : Cycle virale de HPV (Rouquille, 2009).

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

Les récepteurs du virus et le mécanisme d'entrée font l'objet de nombreuses recherches. Les intégrines de type Alpha-6 sont impliqués dans la fixation du virus à la basale et dans l'accès aux récepteurs. Les particules de *Papillomavirus* sont internalisées lentement par un mécanisme dépendant de l'endocytose par la voie des clathrines pour HPV16 (Culp et

Christensen, 2004). Le transfert de l'ADN viral au noyau est alors facilité par la protéine mineure de la capsid L2 (Li et *al.*, 1998).

2. Phase de maintenance

Suite à l'infection, le virus maintient son génome dans les cellules basales par un faible nombre de copies épisomales (Bedell et *al.*, 1991). Dans ces cellules le nombre de copies virales s'établit entre 10 et 200 copies (Hall et *al.*, 1997 ; Doorbar, 2005). Les génomes d'HPV nouvellement synthétisés se répartissent, comme l'ADN cellulaire, dans chaque cellule fille. La protéine E2 joue un rôle essentiel dans la ségrégation des génomes viraux au cours de la division cellulaire (Lehman et Botchan, 1998).

3. Phase de prolifération

L'entrée du *Papillomavirus* dans la cellule hôte est suivie d'une période d'hyperprolifération des cellules de l'épithélium supra-basal. Les oncogènes E6 et E7 seraient responsables de cette croissance. Ainsi, au cours de l'infection, l'activité de ces gènes permet à quelques cellules de la couche basale de se diviser afin de former une couche de cellules entretenant le virus sous forme épisomique (Doorbar, 2005).

4. Phase d'amplification

L'activation des promoteurs dépendants de la différenciation qui conduit à une expression accrue des protéines virales sont nécessaires à la réplication, c'est-à-dire E1 à E5. En effet, bien que les protéines E1 et E2 jouent un rôle essentiel, les protéines E4 et E5 sont également importantes (Doorbar et *al.*, 1997). Cette phase, étroitement dépendante du processus de différenciation des cellules épithéliales, ne se déroule que dans les couches les plus superficielles de l'épithélium (Monsonogo, 2006).

5. Phase d'assemblage

La dernière phase du cycle viral consiste en l'assemblage de particules virales et leur libération à la surface de l'épithélium. Les deux protéines de structure L1 et L2 sont exprimées uniquement dans les cellules exprimant E4 et dans des tissus où la phase d'amplification virale est terminée (Doorbar et *al.*, 1997). Les virions matures et infectieux sont alors libérés au cours du processus de desquamation. La muqueuse est alors très infectante et le risque de transmission des HPV est très important (Monsonogo, 2007).

V. Modes de transmission

Le mode de transmission de ces virus est essentiellement sexuel mais d'autres voies de contamination ont été avancées (Khenchouche, 2014).

1. Transmission sexuelle

L'infection à HPV est une infection sexuellement transmissible (IST) telle que définie en 2001 par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Il s'agit, en effet, d'une infection dont l'agent responsable est préférentiellement transmis par voie sexuelle. C'est une des trois principales IST concernant la population générale, avec l'herpès génital et les infections à *Chlamydia trachomatis*. La transmission se fait le plus souvent lors d'un rapport sexuel avec pénétration mais pas exclusivement. En effet, la faible prévalence de l'infection à HPV chez les patientes vierges (2%) (Gavillon et al., 2010). Cela conforte le rôle majeur des rapports sexuels dans la transmission mais laisse supposé aussi que d'autres voies de contagion sont possibles, soit par des jeux érotiques sans pénétration soit par d'autres événements sans rapport avec la sexualité. Ainsi, les adolescentes qui ont des pratiques sexuelles comme des attouchements, flirts, et préliminaires sont à risque d'être infectées, même si elles n'ont pas encore eu de rapports sexuels avec pénétration (Winer et al., 2003, Moscicki, 2005).

La prévention de la transmission lors d'un rapport protégé avec un préservatif n'est que partiellement efficace, le virus pouvant être présent sur toute la zone ano-génitale non protégée. Toutefois, son utilisation systématique lors des pénétrations permet de réduire significativement l'incidence de l'infection. Une étude faite en 2006 montre une réduction de 70% de l'incidence de l'infection grâce au préservatif (Simon et Noel, 2007 ; Winer et al., 2006).

2. Autres modes de transmission

D'autres modes de transmission, beaucoup moins fréquents, ont été décrits (périnatal, auto contamination, objets souillés...) et peuvent être également responsables d'infections génitales. En effet, les HPV étant des virus non enveloppés, ils peuvent survivre dans le milieu extérieur et peuvent être transmis par l'intermédiaire de mains ou objets souillés (linge de toilette...). Ces éléments soulignent l'importance des règles d'hygiène notamment dans le milieu médical afin d'éviter la transmission par le matériel (colposcopes, spéculums, gants...). Le virus peut se propager à un épithélium voisin au sein d'une même personne par un phénomène d'auto-inoculation. Cela explique le caractère souvent multifocal des lésions HPV, avec passage vers le tractus génital féminin inférieur (vagin et vulve) ou vers le canal anal (Rappillard, 2010).

Le même auteur rajoute que la transmission verticale maternofoetale semble possible lors d'un accouchement, la voie vaginale semblant favoriser cette transmission par rapport à la césarienne sans que celle-ci ne protège totalement du risque. La transmission de condylomes au cours de l'accouchement a été suspectée après la constatation de cas de papillomatose laryngée juvénile présents chez les enfants quelques mois après la naissance. Sachant que les HPV 6 et 11 étaient les agents responsables de cette papillomatose et que ces types sont aussi les agents responsables des condylomes génitaux que devaient présenter la mère, cela signe la transmission verticale lors du passage génital pendant l'accouchement. Le risque pour un enfant né de mère porteuse de condylome d'avoir une papillomatose laryngée est estimé de 1/80 à 1/1500. Le risque de transmission est donc relativement faible.

Le développement d'une papillomatose laryngée juvénile est donc rare mais potentiellement grave avec un traitement difficile et un risque d'asphyxie (Gavillon *el al.*, 2010).

La transmission verticale *in utéro*, régulièrement évoquée, reste, elle, un sujet de controverse. En effet, des résultats discordants sur le fait de retrouver, ou non, HPV dans le liquide amniotique après amniocentèse ne permettent pas de considérer cette voie de transmission comme établie (Worda *el al.*, 2005 ; Riethmuller et Mouglin, 2008).

VI. HPV et cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus est bien reconnu comme étant un cancer viro-induit et que le virus HPV est l'agent nécessaire à la carcinogénèse (bien que non suffisant). Le cancer du col ne peut donc s'initier en l'absence d'une infection à HPV. En effet, on détecte l'ADN de l'HPV dans 99,7% des cancers du col utérin. Seuls certains types d'HPV sont associés aux dysplasies cervicales et au cancer du col de l'utérus. Les virus de type 16 et 18 (appartenant au groupe des HPV oncogènes) sont les plus fréquemment retrouvés dans les cas de dysplasies cervicales et de cancer (70 à 75% des cas) (Riethmuller *et al.*, 2008).

Il existe environ 40 types d'HPV infectant l'appareil génital, une quinzaine étant à hauts risques. Ces virus sont contractés lors d'un rapport sexuel contaminant. Ils pénètrent dans la couche basale de l'épithélium malpighien à l'endroit où elle est le plus accessible : la zone de jonction. Cela explique que ce soit le point de départ des dysplasies cervicales. C'est par contre au niveau des couches plus superficielles de l'épithélium malpighien que le virus va se multiplier, causant un effet cytopathogène visible au microscope optique : la koïlocytose (Pisaneshi, 2009).

VII. Infection HPV sexuelle selon l'âge

L'infection par les HPV génitaux chez les femmes varie en fonction de l'âge. Les taux d'infection les plus importants sont retrouvés avant 25 ans (16,9%). Plus de 60% des primo-infections surviennent dans les cinq années suivant le premier rapport sexuel. Passé la trentaine, la prévalence de l'infection à HPV diminue, se situant entre 5 et 15%. Malheureusement, ce sont le plus souvent des infections persistantes (caractérisées par la présence d'un même type d'HPV sur deux prélèvements cervico-utérins à un an d'intervalle au moins), et par conséquent à plus haut risque d'évolution vers le cancer. Un second pic de fréquence est observé après 45 ans, pour lequel l'hypothèse d'une réactivation virale dans un contexte de bouleversements immunitaires et hormonaux liés à la ménopause a été proposée (Dunne et *al.*, 2007).

VIII. Mécanisme cellulaire de transformation maligne

L'un des évènements majeurs conduisant au développement tumoral est l'intégration du génome viral au sein du chromosome de la cellule hôte. Dans les cellules infectées, le génome viral peut être retrouvé soit sous forme épisomique, soit sous forme intégrée, plus stable ou un mélange des deux (Doorbar, 2005).

L'intégration virale se fait généralement au niveau des régions E1 ou E2 en aval d'E6 et E7 et conduit à une linéarisation du génome. Dans ce cas, la perte de l'expression d'E2 induit une perte du contrôle négatif qu'elle exerce sur le promoteur précoce. Les oncoprotéines E6 et E7 voient alors leur stabilité et leur expression augmentées. Les sites d'intégration sont distribués au hasard dans le génome de la cellule hôte (Ziegert et *al.*, 2003).

Le mécanisme moléculaire conduisant à l'intégration de l'ADN viral dans le génome cellulaire reste peu exploré. En effet, il ne s'agit pas d'une conséquence du cycle viral mais elle est détectable dans 90 % des cancers cervicaux. Il a été montré que les kératinocytes cervicaux contenant des formes intégrées d'HPV apparaissent après une diminution de l'expression d'E2. La perte de l'expression épisomale d'E2 associée à l'activation endogène de l'antigène viral et est accélérée par l'interféron β exogène. Elle conduit à une surexpression des deux oncogènes E6 et E7 dans les cellules contenant la forme intégrée du génome (Thorland et *al.*, 2000). De plus, l'expression dérégulée des deux oncoprotéines peut induire une instabilité chromosomique en termes de nombre ou de structure. Cela augmente potentiellement l'accumulation de changements génétiques cellulaires ou épigénétiques. Ces altérations conduisent à l'activation des oncogènes et à la répression de gènes suppresseurs de tumeur (Mahcen et Nouri, 2016).

La population cellulaire acquiert alors la capacité de proliférer et d'être immortalisée ce qui favorise sa progression vers un phénotype malin. *In vitro*, l'expression d'E6 et E7 d'HPV de haut risque est capable d'induire l'immortalisation des kératinocytes primaires (Munger et al., 1989). Cependant, ces cellules sont incapables de provoquer des tumeurs chez la souris immunodéprimée (Ladame, 2009).

IX. Immunité et papillomavirus

Il existe des barrières génétiques de l'hôte contre l'infection par les HPV (Alain et al., 2010). On distingue deux types de réponse, la réponse cellulaire et la réponse humorale :

1. Réponse cellulaire

L'immunité cellulaire, via les lymphocytes T, a un rôle majeur dans la régression de l'infection à HPV et la prévention des réinfections avec un même génotype.

Dans les lésions cancéreuses, on n'observe pas ou peu de réponse cytotoxique. En revanche, la régression des lésions est associée à une réponse cytotoxique et T helper intense. Cette réponse cellulaire est dirigée contre les protéines E1, E2, E6, E7 et L2 (Einstein et al., 2009).

La persistance et la fréquence accrues des infections à HPV HR mais également des infections bénignes chez les patients ayant des défenses immunitaires cellulaires altérées de façon physiologique (grossesse, ménopause) ou acquise (VIH, transplantation), illustrent l'importance de cette réponse cellulaire. Ainsi, on observe une co-infection VIH/HPV chez plus de 50% des patientes séropositives pour le VIH (Leroy, 2011).

2. Réponse humorale

La réponse humorale prévient l'infection de nouveaux sites et les réinfections grâce à la synthèse d'anticorps neutralisants. Cette réponse est peu intense, elle est dirigée essentiellement contre la protéine virale L1 mais également contre les protéines E6, E7, E2 et L2. Les anticorps synthétisés bloquent les sites de fixation du virus au niveau de la muqueuse qu'ils atteignent par transsudation ou par exsudation à partir du plasma (Alain et al., 2010).

X. Facteurs de risque de l'infection de HPV

De nombreuses études épidémiologiques confirment que le comportement sexuel de l'individu et de son ou ses partenaires sont les plus importants facteurs de risque pour l'acquisition d'HPV génitaux. De façon plus spécifique, l'âge au moment des premiers

rapports sexuels, le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie et le changement récent de partenaires sont les trois déterminants de l'infection génitale à HPV (Mougin et Dalstein, 2004).

Ainsi les femmes ayant eu leur premier rapport sexuel avant l'âge de 16 ans présentent un risque de développer un cancer du col deux fois plus élevé que celles dont le premier rapport a eu lieu après 20 ans. Cette relation entre précocité des rapports et risque de cancer du col reflète une plus grande sensibilité du col pendant l'adolescence (Rappillard, 2010).

De même, la multiplicité des partenaires présente un facteur de risque majeur car ce nombre de partenaires sexuels est la traduction de l'exposition répétée aux HPV. Le risque de développer un cancer du col est environ trois fois supérieur chez les femmes ayant dix partenaires différents, comparativement à celles ayant un seul partenaire (Riethmuller et *al.*, 2002).

L'état immunodépressif, le tabagisme et les coinfections par *Chlamydia* ou le virus de l'herpès de type 2 constituent probablement autant de facteurs de risque en diminuant la protection immunitaire contre la pénétration des HPV ou en fragilisant les muqueuses génitales (Rappillard, 2010).

Plusieurs études indiquent que la circoncision diminue le risque d'acquisition et de transmission des HPV et semble réduire le risque de développer un cancer du col de l'utérus chez la partenaire sexuelle (Aaron et *al.*, 2009, Castellsagué et *al.*, 2002). Toutefois, certains pays où la circoncision est de pratique universelle sont parmi les pays avec de très fortes incidences de cancer du col de l'utérus. Le rôle de la circoncision dans la prévention de l'infection à HPV chez les hommes reste donc discuté (Rappillard, 2010).

XI. Evolution de l'infection

L'infection peut évoluer selon deux modes : clairance virale ou latence. La majorité des infections à HPV évolue dans le sens d'une clairance virale qui aboutit à la guérison spontanée de l'infection. De nombreuses études de cohorte ont décrit l'infection à HPV comme une infection transitoire, qui régresse en une année environ aboutissant à la guérison spontanée de l'infection.

Les infections à HPV à bas risque sont éliminées plus facilement que les infections à HPV à haut risque. En effet, les infections à HPV 16 ou 18 sont éliminées en 16 mois environ, alors que les infections à HPV 6 ou 11 sont éliminées en 8 mois environ (Insinga et *al.*, 2007).

Les mécanismes responsables de la clairance virale semblent impliquer le système immunitaire de l'hôte. Ainsi, ces réponses immunes seraient moins efficaces vis-à-vis des HPV à haut risque, favorisant leur persistance (Kanodia et *al.*, 2007).

Cependant, dans certains cas, l'ADN viral peut persister sous forme épisomale à l'état latent et, soit évoluer vers une infection productive lors d'une réactivation, soit s'intégrer au génome cellulaire et entraîner par la suite des lésions cancéreuses. Seule la persistance des infections à HPV à haut risque est susceptible de développer des lésions précancéreuses et cancéreuses et plus la durée est longue, plus le risque de progresser vers un cancer est élevé (Fig 14) (Rappillard, 2010).

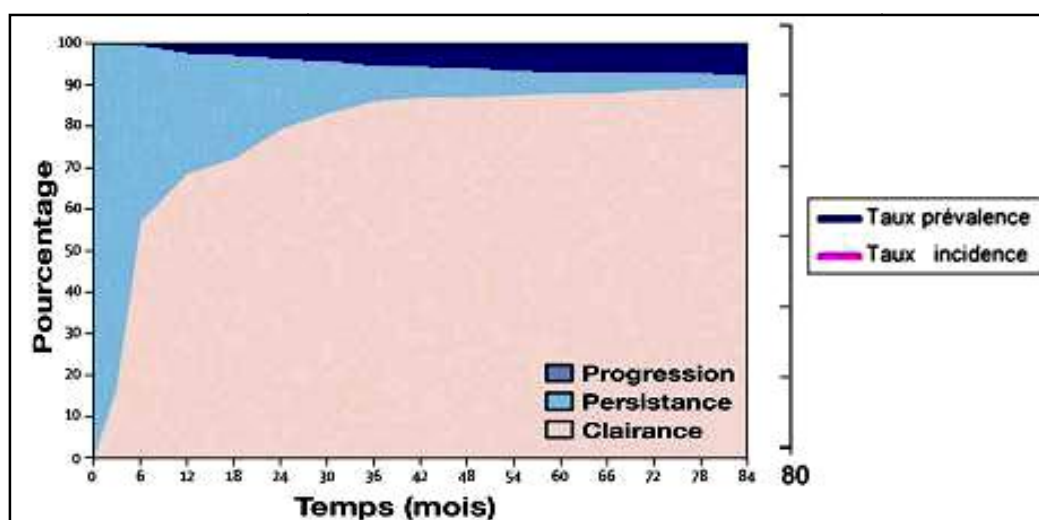


Figure 14 : Persistance, clairance et progression des infections à HPV à haut risque (Clavel et *al.*, 2008)

XII. Traitement des HPV

Le virus du papillome humain lui-même ne peut pas être traité, mais ses symptômes et ses conséquences sont traités. Pour traiter les virus qui peuvent apparaître dans les cas à faible risque, des traitements médicaux, la congélation, l'abrasion ou l'ablation chirurgicale peuvent être appliqués. Dans le cas où le virus du papillome humain a provoqué un cancer du col de l'utérus, il sera nécessaire d'effectuer une IRM pelvienne pour évaluer la taille de la tumeur et décider quel type de traitement est le plus approprié. Cependant, en général, le traitement dans les premiers cas consiste à effectuer une intervention chirurgicale pour enlever l'utérus, les paramètres utérins, les ovaires et les ganglions lymphatiques proches du col de l'utérus. Dans les états plus avancés, le traitement est basé sur l'application de la chimiothérapie et de la

radiothérapie. Dans les deux cas, il est très important de se mettre entre les mains d'oncologues spécialisés pour assurer le succès du traitement (Anonyme 1, 2020).

XIII. La prévention du *papillomavirus*

L'utilisation correcte des préservatifs en latex réduit considérablement, mais n'élimine pas complètement, le risque de contracter ou de propager le HPV. D'un autre côté, il existe un vaccin contre les virus qui est efficace contre les types de virus qui causent le plus souvent la plupart des virus génitales, ainsi que les sept types de HPV à haut risque qui causent la plupart des cancers liés à HPV, y compris le cancer du col utérin. Ce vaccin prévient les nouvelles infections, mais il ne fonctionne pas pour traiter les infections antérieures. Pour cette raison, la vaccination est recommandée avant que la personne ne commence à avoir des relations sexuelles (Anonyme 2, 2020).

Chapitre III

Cancer du col de l'utérus

Le cancer est un terme générique pour définir des néoplasmes malins qui apparaissent, en partie, lors du dérèglement du cycle cellulaire et de la suppression de la mort cellulaire programmée, l'apoptose (Robinson, 2005).

Le cancer du col de l'utérus se forme dans la partie étroite et intérieure de l'utérus, il s'agit du passage reliant l'utérus au vagin (Fig 15). Avant de devenir cancéreuses, les cellules du col de l'utérus subissent des changements et deviennent anormales, il s'agit d'un état précancéreux appelé dysplasie de col l'utérus. La dysplasie de col l'utérus n'est pas un cancer, cet état précancéreux, qui n'est pas rare, peut tout fois évoluer avec le temps vers un cancer en l'absence de traitement, il faut savoir que la plupart des femmes qui présentes une dysplasie ne développe pas un cancer du col utérin (la société canadienne du cancer, 2013)

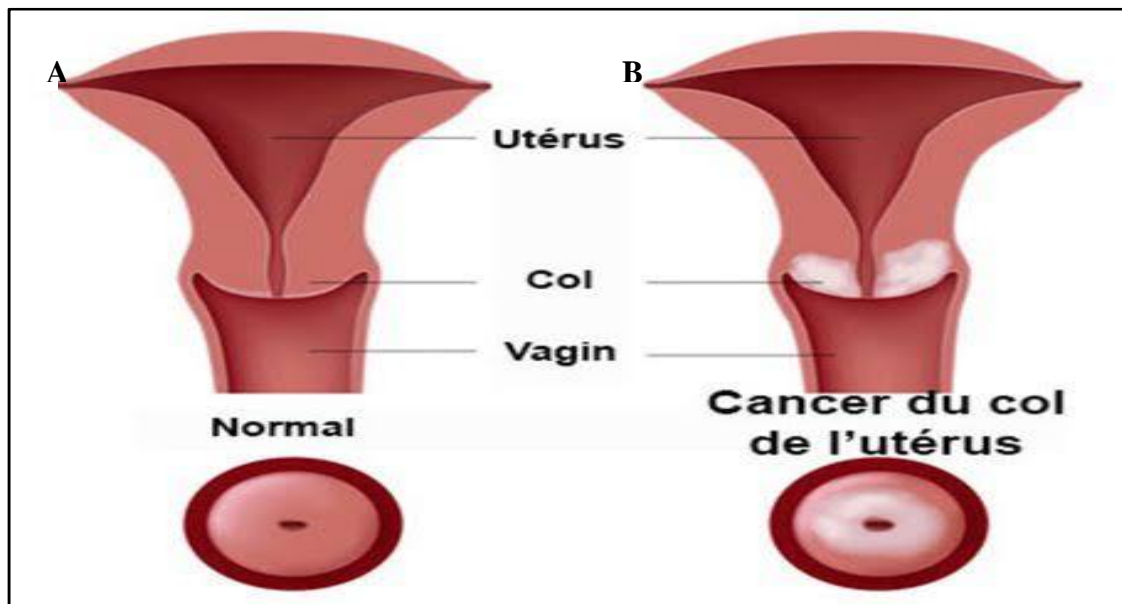


Figure 15 : Schéma comparatif entre col de l'utérus (A) normal et (B) cancéreux
(Anonyme 3, 2020).

I. Histoire naturelle du cancer du col utérin

Le cancer du col utérin se développe très lentement, sur une quinzaine d'années. Les lésions précancéreuses de cette pathologie débutent généralement à la jonction entre les muqueuses malpighiennes et glandulaires du col de l'utérus (Duport, 2008).

Les cellules cervicales ainsi infectées prennent un aspect particulier : le noyau s'entoure d'un halo clair aux contours irréguliers, correspondant à une zone de nécrose du cytoplasme.

On leur donne alors le nom de koilocytes. Cet effet cytopathique est spécifique de l'infection à HPV (Baba et Câtai, 2007).

Au niveau histologique (Fig 16), la progression se traduit par la perte de la différenciation cellulaire, donnant l'aspect d'un néoplasie cervical intra épithélial (CIN). Cette dernière évolue de CIN 1 vers CIN 3, puis vers le cancer infiltrant. Une proportion de 10 à 15% des CIN 1 non traitées passeront au stade CIN 2-3, tandis que les autres régresseront spontanément dans les deux années suivant le diagnostic initial. Le risque d'évolution d'un CIN1 vers un CIN 3 ou une lésion plus grave a été évalué à 1% par an, tandis que le risque de progression d'un CIN 2 vers les stades plus sévères serait de 16% en 2 ans à 25% en 5 ans (Moscicki et *al.*, 2012).

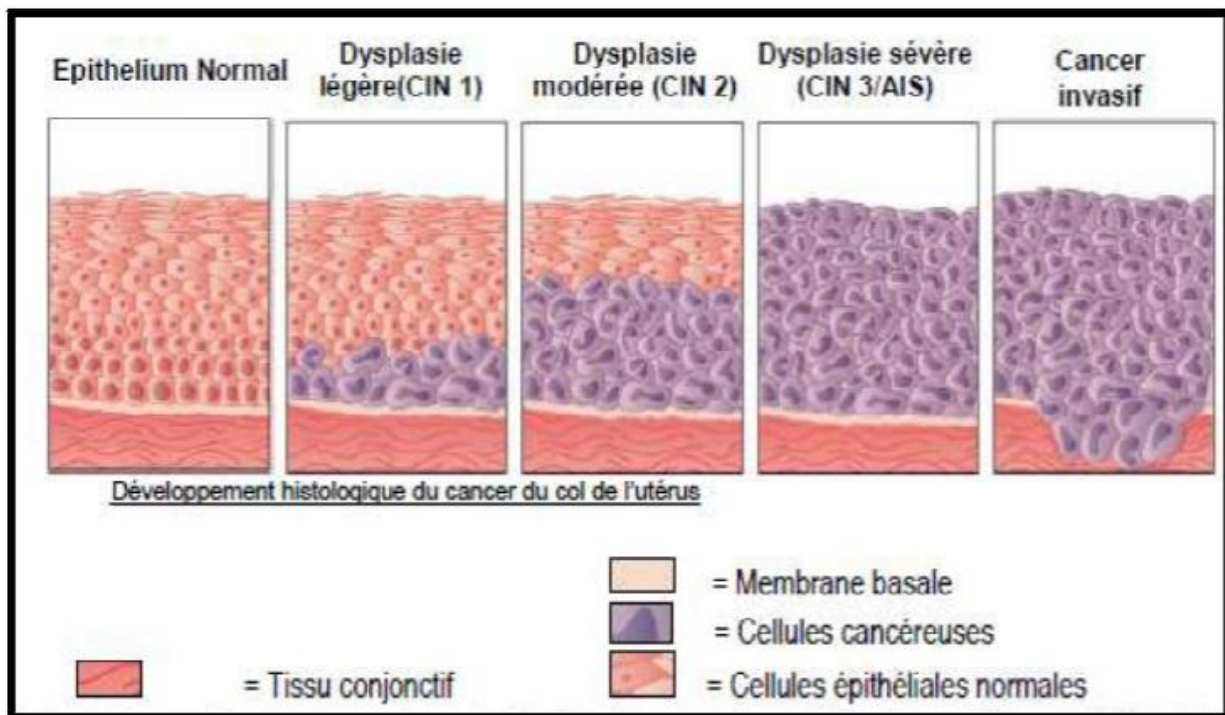


Figure 16 : Développement histologique du cancer du col de l'utérus (Pisaneshi, 2009).

II. Etude épidémiologique

Avec 528 000 nouveaux cas chaque année, le cancer du col utérin est le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde, après les cancers du sein, colorectal et du poumon. Il est également la quatrième cause la plus fréquente de décès par cancer (266 000 décès en 2012) (IARC, 2014).

Il existe, toutefois, une inégalité marquante dans la répartition de l'incidence selon les pays. En effet, on enregistre environ 85% des cancers du col dans les pays en voie de développement où l'accès au dépistage et les soins, la parité importante et l'environnement général étant totalement différents de ceux des pays développés (Bosch et *al.*, 2013 ; IARC,2013).

En Europe, il occupe le 9^{ème} rang des cancers féminins en terme d'incidence, et le 12^{ème} rang en termes de mortalité avec 13500 décès par an (Ferlay et *al.*, 2013). On note, dans cette région, depuis 1980, un recul du cancer du col, avec une diminution à la fois de l'incidence et de la mortalité. Ceci s'explique par le développement du dépistage par frottis cervico-utérin, par une parité plus faible, ainsi que par une amélioration de la diététique occidentale. En plus, les pouvoirs politiques en ont saisi les enjeux, notamment par l'atteinte d'un taux de couverture du dépistage de 80% pour les femmes de 25 à 65 ans et l'utilisation du test HPV. Aujourd'hui la mise en place des dépistages organisés comprenant des actions de prévention, d'éducation à la santé, et des campagnes de vaccination contre certains génotypes d'HPV (HPV 16 et 18 surtout) vont surement améliorer la situation vis-à-vis de l'incidence de ce cancer (Luna et *al.*, 2013 ; Miyagi et *al.*, 2014).

L'incidence est généralement la plus élevée dans les pays en voie de développement de l'Amérique latine et dans les Caraïbes (33,4 / 100 000) (Monsonogo, 2016). Entre 2000 et 2009, les taux de mortalité du cancer du col de l'utérus ont baissé.

Le cancer du col utérin est placé au premier rang en Afrique avec une incidence intermédiaire aux pays du Maghreb. En 2007, l'incidence standardisée de ce cancer était de 115,6/105 en Algérie contre une incidence beaucoup plus faible en Tunisie (Fig 17) (6,8/105) (Khenchouche, 2014).

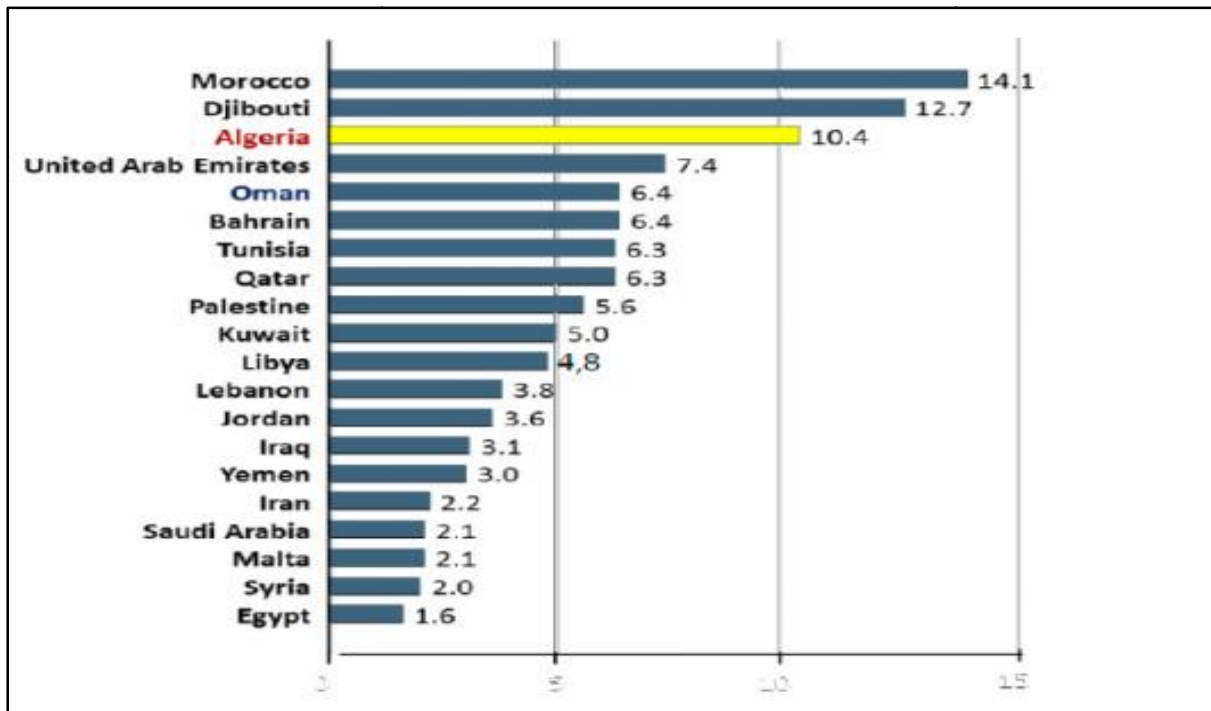


Figure 17 : Données d'incidence du cancer du col utérin dans la région MENA (Meadle East and North Africa) (Khenchouche, 2014).

La prévalence relativement élevée des cas en Algérie serait due à plusieurs facteurs. Les lacunes en termes de prévention par le dépistage seraient la cause principale. Plus de la moitié des femmes algériennes découvrent leur cancer trop tardivement, à un stade avancé de la maladie, lorsque le cancer a déjà gagné tout l'appareil génital ou plus. Dans ce cas le taux de survie diminue de 80%. Lorsque le cancer du col, affecte les femmes dans leur jeunesse, il peut avoir des conséquences catastrophiques avec un coût humain, social et économique très élevé (Khenchouche, 2014).

III. Différents types du cancer du col de l'utérus

Les tumeurs du col utérin sont en majorité d'origine épithéliale et se partagent entre carcinomes et adénocarcinomes moins fréquents (Fernandez et *al.*, 2005).

1. Carcinomes épidermoïdes infiltrant

Les carcinomes épidermoïdes infiltrant se définissent par la tendance à reproduire un tissu malpighien plus ou moins bien différencié, produisant plus ou moins de kératine. Ils sont macroscopiquement exophytiques (bourgeonnant) et/ou endophytiques (uclérants) ils naissent à la jonction pavimentocylindrique, laquelle est le plus souvent exocervicale. La lésion étant alors visible l'exocol, lorsque la jonction était endocervicale, le carcinome épidermoïde peut prendre l'aspect du cancer de l'endocol, avec une tumeur soufflant le col. Plusieurs sous-

types sont inclus dans les classifications de l'OMS et de kurman (1982): kératinisant, non kératinisant, verruqueux, condylomateux, papillaire transitionnel, de types lymphoépithélial (analogue aux cancers du nasopharynx) (Duport, 2008).

2. Adénocarcinomes

Les adénocarcinomes peuvent être macroscopiquement endocervicaux mais aussi exocervicaux. Histologiquement, l'adénocarcinome mucineux peut être de type endocervical, intestinal ou à cellules indépendants. La classification de kurman retient également les adénocarcinomes endométrioïdes, à cellules claires, à déviation minime (adenomamalignum), papillaire bien différencié, séreux, mésonéphroïde (Duport, 2008).

IV. Stadification et classification histologique

1. Stadification

Le stade d'un cancer décrit la taille d'une tumeur et son degré de propagation, pour le cancer de col l'utérus il y'a cinq stade (Tableau V) (la société canadienne du cancer, 2013).

Tableau V : Les stades de cancer de col de l'utérus selon le système de classification FIGO (Stades 1 à 4) et UICC (stades 0 à 4) (la société canadienne du cancer, 2013).

Stade	Description
0	Le cancer est localisé uniquement dans les cellules de surface du tissu tapissent le col de l'utérus. Le stade 0 est également appelé carcinome <i>in situ</i>
1	Le cancer est localisé uniquement dans le col de l'utérus, sous la couche de cellules de surface.
2	Le cancer s'est propagé à des régions à proximité comme la partie supérieure du vagin ou les tissus voisins du col de l'utérus.
3	Le cancer s'est propagé à la partie inférieure du vagin ou à la paroi pelvienne, ou encore il bloque l'uretère (le canal qui conduit l'urine du rein à la vessie). Il peut aussi avoir envahi les ganglions avoisinants.
4	Le cancer s'est propagé à la vessie, au rectum ou d'autres parties du corps.

2. Classification histologique

Selon Richart (1990), les néoplasies cervicales intra épithéliales (CIN) existent en trois grades (CIN1, CN2, CIN3) en fonction de la hauteur des atteintes.

Certaines sont des stades facultatifs et d'autre des étapes nécessaires l'apparition d'un cancer invasif (Rouquille, 2009).

La classification cytologique basée sur le système de Bethesda 2001, divise plutôt les lésions pré invasives en deux groupes : les lésions de bas-grade ou (L-SIL) : (Low Squamous Intra épithéliale Lesion) lésions malpighiennes intra épithélial de bas grade correspondant à CIN1 - les lésions de haut-grade (H-SIL) : (High-Squamous Intra épithéliales Lésion) lésions malpighiennes de haut grade regroupant CIN2 et CIN3 (Tableau VI) (la société canadienne du cancer, 2013).

Tableau VI : Lésions précancéreuses du col de l'utérus : différentes terminologies employées pour le compte-rendu des résultats de la cytologie et de l'histologie (la société canadienne du cancer, 2013).

Classification cytologique (employée pour le dépistage)		Classification histologique (employée pour le diagnostic)	
Pap (frottis)	Système Bethesda	CIN	Classification description OMS
Classe I	Normal	Normal	Normal
Classe II	ASC-US ASC-H	Atypie	Atypie
Classe III	LIEBG	CIN 1, y compris condylome plan	Koilocytose Dysplasie légère
Classe III	LIEHG	CIN 2	Dysplasie modérée
Classe III	LIEHG	CIN 3	Dysplasie sévère
Classe IV	LIEHG	CIN 3	Carcinome <i>in situ</i>
Classe V	Cancer invasif	Cancer invasif	Cancer invasif

CIN : néoplasie cervicale intraépithéliales ; LIEBG : Lésion intraépithéliales épidermoïde de bas grade ; LIEHG : Lésion intraépithéliales épidermoïde de haut grade ; ASC-US : cellules épidermoïdes atypiques de signification indéterminée ; ASC-H : cellules épidermoïdes atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion intraépithéliales épidermoïde de haut grade.

V. Facteurs de risque

Plusieurs études fondamentales et épidémiologiques ont été réalisées dans le but de saisir les principaux facteurs de risque incriminés dans la genèse du cancer du col utérin II

s'agit en fait d'une maladie multifactorielle avec intrication de plusieurs cofacteurs, dont l'essentiel est l'infection au papillomavirus humain qui est le plus souvent majorée par une absence ou une mauvaise gestion au dépistage (OMS, 2007).

1. Infection à HPV

La principale cause des lésions précancéreuses et du carcinome cellulaire épidermoïde du col de l'utérus est la présence d'une infection chronique ou persistante asymptomatique par un ou plusieurs types de VPH à haut risque (pouvant causer un cancer ou oncogéniques). L'infection à VPH est l'infection sexuellement transmissible la plus courante. Un numéro a été attribué à plus de 100 types de VPH, la plupart d'entre eux n'étant pas associés à la survenue d'un cancer du col. Parmi l'ensemble des cas de cancer du col signalés dans le monde, 7 sur 10 (70 %) ont été causés par seulement deux types de VPH : le type 16 et le type 18. Quatre autres types de VPH à haut risque (les types 31, 33, 45 et 58) sont moins fréquemment associés à la survenue d'un cancer du col, certains types étant plus répandus que d'autres dans certaines régions du monde. Il importe de noter que la plupart des femmes atteintes d'un cancer du col utérin ont souffert auparavant d'une infection par le VPH ; toutefois, toutes les femmes atteintes d'une infection par le VPH ne contractent pas ce type de cancer (OMS, 2007).

2. Comportement sexuel

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

3. Cofacteurs viraux

Il a été démontré que la coïnfection par plusieurs types d'HPV ou par d'autres virus sexuellement transmissibles tels que l'Herpès Simplex Virus 2 (Hildesheim et *al.*, 1991), l'Epstein-Barr virus (EBV) (Sasagawa et *al.*, 2000) ou encore Chlamydia trachomatis (Koskela et *al.*, 2000), favorise le développement du cancer du col de l'utérus.

4. Cofacteurs liés à l'hôte

L'état général, certains facteurs génétiques, la qualité de la réponse immunitaire, les hormones endogènes de la patiente infectée par HPV, ont un rôle à jouer dans la survenue des cancers du col (Kenchouche, 2014).

5. Parité

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

6. Contraception hormonale

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).

7. Tabagisme

Le tabagisme actif (plus de 15 cigarettes par jour) est significativement et indépendamment associé aux lésions cervicales. Il diminue la réponse immunitaire, en augmentant les risques d'infections persistantes. Les fumeuses ont un risque deux fois plus élevé de cancer du col utérin. En fait, le nombre de cigarettes fumées chaque jour est corrélé à la sévérité de la maladie (Blanc, 2005).

8. Immunodépression

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

VI. Etude clinique du cancer du col de l'utérus

Les stratégies de prévention ciblent du cancer du col de l'utérus reposent essentiellement sur le dépistage (Segondy, 2013) et il existe différents examens du dépistage.

1. Examen cytologique (Le frottis cervico-utérin FCU)

Le dépistage par frottis cervico-vaginal permet surtout de repérer d'éventuelles lésions précancéreuses afin de les traiter avant qu'elles évoluent vers un cancer du col de l'utérus. Le gynécologue réalise cet examen à l'aide d'une petite brosse ou d'une spatule, grâce à laquelle

il prélève un échantillon de cellules au niveau du col de l'utérus et du fond du vagin (Fig 18). Cette technique, très rapide et indolore, permet au médecin d'observer au microscope les cellules recueillies pour déterminer leur type et leur quantité. Bénéficier régulièrement d'un frottis est le meilleur moyen de repérer des lésions précancéreuses : leur retrait précoce permet ainsi de prévenir le développement des cancers du col de l'utérus. Le frottis cervico-vaginal permet également de détecter des lésions cancéreuses précoces, alors que le cancer du col de l'utérus est par ailleurs le plus souvent asymptomatique. Ainsi, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande aux femmes de 25 à 65 ans de se soumettre au frottis tous les trois ans (après deux premiers examens normaux réalisés à un an d'intervalle) (Fondation Arc pour la recherche sur le cancer 2013).

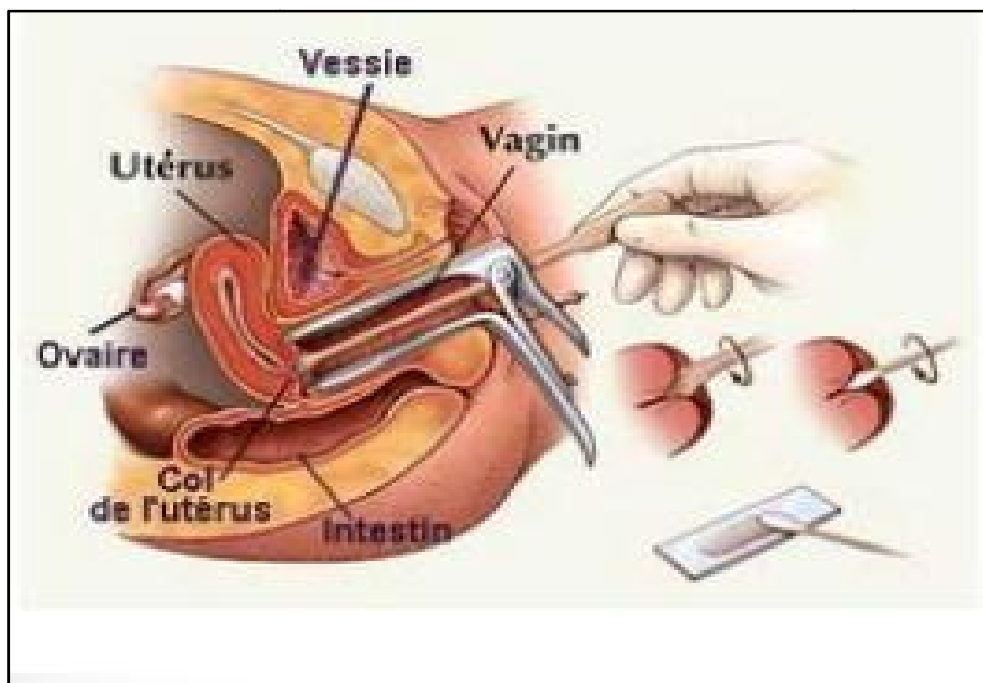


Figure 18 : Frottis cervical par le Speculum (Anonyme 4, 2021).

Il existe deux techniques de frottis :

1.1. Le frottis conventionnel (dit Papanicolaou)

Le prélèvement se fait avec une spatule d'Ayre qui permet de prélever à la fois au niveau de l'orifice cervical externe et au niveau de l'endocol. L'étalement du matériel prélevé se fait sur la lame en verre et doit être effectué par un geste uniforme (ANAES, 1998). La fixation doit être réalisée immédiatement (OMS, 2007).

1.2. Frottis en milieu liquide

Le prélèvement est fait à l'aide d'une brosse en plastique spécifique à la technique. La partie centrale des poils de la brosse est introduite dans le canal endocervicale (Blanc, 2005). La brosse est immédiatement rincée dans le flacon qui contient un fixatif permettant le transport de l'échantillon au laboratoire (Baldauf, 2006).

2. Examens histologiques**2.1. Biopsie cervicale**

La biopsie consiste à prélever un petit échantillon de tissu dans les régions anormales du col. Elle peut être réalisée directement si la lésion est visible ou mieux, sous repérage colposcopique (biopsie colposcopique) (ANAES, 1998 ; OMS, 2007).

2.2. Colposcopie

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 (OMS, 2007).

2.3. Tests HPV

Les tests HPV sont l'essor de la biologie moléculaire qui a révolutionné le diagnostic virologique des infections à HPV car l'isolement viral en culture cellulaire est très difficile et il n'existe pas de tests sérologiques commercialisés. La biologie moléculaire a en effet permis de comprendre l'implication des différents génotypes de HPV dans leurs diverses manifestations cliniques ce qui a permis de les classer en HPV cutanés ou muqueux, à haut risque ou à bas risque oncogène. Les différents tests développés peuvent être répartis en techniques de dépistage, qui reposent sur la détection de plusieurs HPV HR sans distinction de génotype et en techniques de génotypage, qui permettent la détection spécifique de différents types d'HPV. La détection des HPV est intéressante pour les pathologies à risque d'évolution maligne. La détection du virus dans ce contexte semble d'autant plus intéressante que le dépistage actuel, basé uniquement sur le frottis a montré ses limites notamment en terme de sensibilité. La détection de l'ADN viral s'avère supérieure sur ce point (Brink et *al.*, 2006 ; Cuzick et *al.*, 2006).

3. Symptômes

Isautier (2012), rappelle que les cancers du col de l'utérus sont généralement asymptomatiques et sont découverts, le plus souvent, suite à un dépistage habituel par un

frotti cervico-utérin. Cependant, ils peuvent parfois entraîner des symptômes qui pousseront la patiente à consulter. Ces derniers peuvent être :

- Une métrorragie (un saignement génital) provoquée, survenant après une relation sexuelle.
- Une métrorragie spontanée, survenant en dehors de la période des règles,
- Une dyspareunie (douleur lors des rapports sexuels).
- Et dans les formes plus avancées, on peut observer des douleurs, une difficulté à uriner.

VII. Traitement du cancer du col de l'utérus

La prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus repose sur différentes techniques : la radiothérapie, la chirurgie et/ou la chimiothérapie. Le choix de la meilleure thérapeutique dépend essentiellement de l'extension locale et régionale de la maladie, mais également d'autres facteurs tels que l'ensemble de l'histoire médicale de la patiente et son état général. La décision est prise par un comité multidisciplinaire, comportant au moins un radiothérapeute et un chirurgien (Fondation Arc pour la recherche sur le cancer, 2013).

1. Cryothérapie

La cryothérapie est une technique à recours à la congélation pour détruire les lésions de tissu cervical susceptibles d'évoluer vers un cancer et elle est utilisée pour traiter les lésions précancéreuses. Cette méthode consiste à appliquer un disque de métal glacé sur le col et à congeler sa surface au moyen de neige carbonique (CO₂) ou l'azote liquide (NO₂). Il y a un risque d'inconfort et de douleur avec ce traitement. Une fois l'intervention terminée, de légers saignements vaginaux et des pertes aqueuses sont constatés (OMS, 2007).

2. Vaporisation laser

La vaporisation laser consiste à projeter un faisceau de lumière intense sur les lésions précancéreuses (de degré faible ou intermédiaires dont les bords sont facilement visibles) afin de les détruire. Elle provoque des saignements légers et écoulements durant la période suivant l'intervention. Cette méthode présente l'inconvénient de ne pas permettre d'analyse puisque le tissu est détruit (Hefler et *al.*, 2008).

3. Chirurgie

La chirurgie consiste le plus souvent en l'ablation de l'utérus, de certains tissus et organes voisins et des ganglions lymphatiques. L'enjeu est de retirer la totalité de la tumeur et

de limiter le risque de récurrence (Lécuru et *al.*, 2011). Il y a deux types différents de la chirurgie :

3.1. Chirurgie conservatrice ou tranchélectomie

Cette chirurgie consiste à retirer uniquement le col utérin et aussi parfois la partie supérieure du vagin, les paramètres, et les ganglions lymphatiques tranchés élargies. Cette intervention peut permettre de traiter certaines tumeurs limitées au col utérin dont la taille ne dépasse pas 2 cm tout en préservant l'utérus (Morice et *al.*, 2007).

3.2. Chirurgie radicale

La chirurgie radicale est la plus fréquemment réalisée, il s'agit d'une intervention au tiers supérieur du vagin, le plus souvent, les ovaires doivent également être retirés. Elle est proposée pour traiter les tumeurs limitées au col utérin dont la taille est inférieure à 4 cm (Wieland et Pfister, 1997).

L'hystérectomie élargie a pour objectif d'éviter la propagation des cellules cancéreuses aux ganglions lymphatiques et de réduire le risque de récurrence locale. Elle est proposée pour traiter des tumeurs de petite taille limitées au col de l'utérus (Goffard, 2012).

4. Radiothérapie

Dans le cas de la radiothérapie, l'on utilise un équipement sophistiqué pour produire un faisceau de rayons invisibles (comparable à un faisceau de lumière, mais avec plus d'énergie) qui est dirigé sur la lésion cancéreuse et sur les zones atteintes dans les environs. Les rayons pénètrent dans le corps et détruisent les cellules cancéreuses, la lésion cancéreuse étant alors entièrement ou partiellement éliminée. Les cellules cancéreuses détruites sont ensuite éliminées du corps (OMS, 2007).

5. Chimiothérapie

Dans le traitement du cancer du col utérin, la chimiothérapie a pour principal objectif d'optimiser l'efficacité de la radiothérapie. Elle peut également être utilisée pour traiter les formes plus avancées, lorsque le cancer a atteint d'autres organes. Les médicaments anticancéreux administrés par voie intraveineuse durant la période d'irradiation visent à détruire les cellules cancéreuses qui ont migré dans d'autres parties de l'organisme. Certains effets indésirables dus à la chimiothérapie peuvent survenir, les plus fréquents sont la chute des cheveux, la diminution des cellules sanguines (provoquant anémie, saignements ou

infections), les nausées, les vomissements, la diarrhée, la fatigue, le syndrome mains-pieds (problèmes nerveux touchant les mains et/ou les pieds). Ces effets varient en fonction des personnes et des médicaments utilisés et peuvent également être limités ou évités grâce à des traitements préventifs ou quelques conseils (Fondation Arc pour la recherche sur le cancer 2013).

VIII. Suivi après le traitement

Des examens de surveillance réguliers sont essentiels pour les patientes qui ont été traitées pour un cancer du col utérin. Ces examens permettent de s'assurer qu'il n'y aurait aucune récurrence. Au terme du traitement d'un cancer du col, suivant l'étendue initiale de la maladie, l'examen clinique régulier est également indispensable ; un frottis, une échographie de l'abdomen et une radiographie pulmonaire peuvent être demandés. Ainsi, l'examen de suivi a lieu tous les quatre mois pendant deux ans puis tous les six mois pendant trois ans puis annuellement. Cependant, ce rythme peut varier en fonction de la situation clinique de la patiente (Fondation Arc pour la recherche sur le cancer 2013).

IX. Prévention du cancer du col de l'utérus

La prévention primaire du cancer du col repose sur la réduction des facteurs de risque et le vaccin contre les HPV oncogènes. Il est donc recommandé l'arrêt du tabagisme et la prévention des maladies sexuellement transmissibles et le traitement des infections génitales du couple et des dysplasies cervicales. Depuis 2006, un vaccin contre les 2 principaux génotypes HPV oncogènes (HPV16 et HPV18) est disponible. Il a une efficacité proche de 100 % sur les lésions induites par ces HPV, lésions qui précèdent l'apparition du cancer invasif du col utérin. Le public cible est le suivant : jeunes filles n'ayant jamais été contaminées < 14 ans, et les jeunes filles de 15 à 23 ans dans l'année suivant les premiers rapports. Le protocole de vaccination comporte 3 doses (CNGOF, 2011).

Conclusion

Le cancer du col utérin est un problème important de santé reproductive féminine, surtout dans les pays en développement où il constitue la cause majeure de décès dus au cancer chez la femme il touche habituellement les femmes entre 30 et 55 ans, avec une augmentation marquée de la fréquence chez les femmes jeunes expliquée en grande partie par la fréquence élevée des infections génitales.

Il est maintenant très largement admis que certains *papillomavirus* humains sont responsables d'infections génitales pouvant conduire, après plusieurs dizaines d'années, à un cancer du col de l'utérus. Ces infections sexuellement transmissibles sont les plus répandues dans le monde et le cancer du col de l'utérus est responsable de nombreux décès dans les pays en voie de développement. Il est aussi certain que la situation est bien différente dans les pays dits développés et que le cancer du col de l'utérus n'a pas la même incidence ni les mêmes conséquences que dans les pays en voie de développement.

L'évaluation des facteurs qui causent le cancer du col de l'utérus se résumant par l'âge précoce de mariage (la plupart des femmes se marient à moins de 20 ans), la parité de plus de 3 enfants, et l'utilisation des contraceptifs oraux plus de 10 ans.

Le traitement du cancer du col de l'utérus est lourd de conséquences physiques et psychologiques, notamment avec la stérilité qui peut en résulter. Il est donc important que les femmes se fassent dépister. Le traitement optimal dépend du stade, du volume tumoral et de l'atteinte ganglionnaire. La pratique régulière du frottis cervico vaginal permet de détecter les lésions précancéreuses et de les traiter précocement. C'est d'ailleurs la méthode de dépistage la plus courante et la plus efficace. Parallèlement à la modernisation et la simplification des moyens de prévention, il reste un domaine à développer : la responsabilité des femmes face à leur état de santé. Des études complémentaires seraient souhaitables pour mieux analyser les désirs des femmes, leurs craintes, leurs réticences face au dépistage du cancer du col utérin.

On considère que 90 % des cancers du col de l'utérus pourraient être évités avec un frottis réalisé tous les 3 ans. De plus, la mise en place d'une vaccination anti-HPV pour les jeunes filles à partir de 11 ans pourra conduire à une diminution significative de l'incidence du cancer utérin dans notre pays.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Aaron A., Tobian A., Serwadda D. et Quinn T. (2009).** La circoncision protège également contre l'herpès et le HPV. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2009 ; 413 :19.
- Alain S., Hantz S. et Denis F. (2010).** *Papillomavirus* : les virus et la physiopathologie de l'infection. *Médecine thérapeutique /pédiatrie*. 13 : p 5-19.
- ANAES. (1998).** Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus, Service des Recommandations Professionnelles. Agence National d'Accréditation et d'Evaluation en santé. Codex, France.
- Aubin F., Mougin C. et Jean-Luc Pretet. (2003).** Structure et classification des *Papillomavirus* « *Papillomavirus* humains. Biologie et Pathologie tumorale ». Editions Tec & Doc. Editions Médicales internationales. P 759.
- Baba A. et Câtoi C. (2007).** Comparative Oncology. The Publishing House of the Romanian Academy, Bucharest, P 136.
- Baldauf J-J. (2006).** Cancérologie clinique onco-hématologie. Faculté de médecine de Strasbourg. Paris. P 110.
- Baldauf J-J., Baulon E. et Fender M. (2007).** Département de gynécologie et d'obstétrique. Hôpital Hautepierre Strasbourg Cedex, France. P 121.
- Baldauf J-J., Baulon E., Thoma V., Woronoff A-S. et Akladios C-Y. (2013).** Obstetric outcomes following LOOP-excision. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013;42(6):534-40.
- Beaudin S., Naspetti M. et Montixi C. (2014).** *Les papillomavirus* humains : actualisation des connaissances. p.10-30.
- Bedell M-A., Hudson J-B., Golub T-R., Turyk M-E., Hosken M., Wilbanks G-D. et Laimins L-A. (1991).** Amplification of human *papillomavirus* genomes in vitro is dependent epithelial differentiation. *Journal of Virology*, 65(5), 2254-2260.
- Belnap D., Olson N., Cladel N., Newcomb W., Brown J., Kreider J., Christensen N. et Baker T. (1996).** Conserved features in *papillomavirus* and *polyomavirus* capsids. *J MolBiol* 259 249–63.
- Bernard H., Burk R., Chen Z., van Doorslaer K., zur Hausen H. et de Villiers E. (2010).** Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of Taxonomic amendments. *Virology* 40170–9.7.
- Bernard H., Saint-Lary O., Haboubi I. et Le Breton J. (2013)** (Cervical cancer sereenig women's Knowledge and participation). *Sante Publique Vantoeuvre-Nancy Fr.* juin 2013 ; 25(3) :255-62.
- Blanc B. (2005).** Le dépistage du cancer du col de l'utérus. Springer. P 107.

- Boulade I. (2009).** Cancer du col de l'utérus : étude de l'oncoprotéines E6 du *papillomavirus* humain de type 16 et adressage de vecteurs adénovirus. P 187.
- Bosch F., Broker T., Forman D., Moscicki A., Gillison M., Doorbar J., Stern P., Stanley M., Arbyn M., Poljak M., Cuzick J., Castle P., Schiller J., Markowitz L., Fisher W., Canfell K., Denny L., Franco E., Steben M., Kane M., Schiffman M., Meijer C., Sankaranarayanan R., Castellsagué X., Kim J., Brotons M., Ale-Many L., Albero G., Diaz M. et Sanjosé S. (2013).** Of the ICO Monograph Comprehensive Control of HPV Infections, A., and Diseases, R. Comprehensive control of human *papillomavirus* infections and related diseases. Vaccine 31, 1–31.
- Bousarghin L., Touze A., Gaud G., Iochmann S. et Coursaget P. (2009).**Inhibition of cervical cancer cell growth by human *papillomavirus* virus-like particles packaged with human *papillomavirus* oncoprotein short hairpin RNAs. Mol Cancer Ther 8:357-65.
- Burk RD. (1999).** Human *papillomavirus* and the risk of cervical cancer. Hosp Pract (Minneap) 34:103-11; quiz 112.
- Brink AATP., Snijders PJF., Meijer CJLM., Berkhof J-J. et Verheijen RHM. (2006).** HPV testing in cervical screening. Best Pract Res Clin Obst et Gynaecol. 20 (2) : 253-266.
- Carcopino X., Henry M., Olive D., Boubliia L. et Tamalat C. (2011).** Medecin et maladies infectieuses 41 :68-79.
- Castellsagué X., Bosch F., Muñoz N., Meijer C., Shah K. et De Sanjose S. (2002).** Male circumcision, penile human *papillomavirus* infection, and cervical cancer in female partners. N Engl J Med. 2002; 346:1105-12.
- Castellsagué X. et Muñoz N. (2003).** Chapter 3: Cofactors in human *papillomavirus* carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. J Natl Cancer Inst Monogr : 20-8.
- Chard T. et Grudzinskas J. (1994).** The Uterus. Cambridge University Press P 96.
- Chiah B. (2014).** Contribution à l'étude du dépistage du cancer du col de l'utérus et la recherche de HPV par la réaction de polymérisation en chaine. Mémoire de fin d'étude, master en biologie moléculaire et cellulaire. Université ABOUBAKER BELKAID, Tlemcen. 79 P.
- Clavel C., Dalstein V. et Birembaut P. (2008).** Stratégies de dépistage des lésions précancéreuses du col de l'utérus : cytologie ou test HPV ? Revue Francophone des Laboratoires. 2008 ; 405 :57-65.

- Culp T.D. et Christensen N-D. (2004).** Kinetics of in vitro adsorption and entry of papillomavirus virions. *Virology* 319:152-61.
- Cuzick J., Clavel C., Petry K., Meijer C., Hoyer H., Ratnam S., Szarewski A., Birembaut P., Kulasingam S., Sasieni P. et Iftner T. (2006).** Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 119 (2006), 1095–101.
- De Villiers E., Fauquet C., Broker T., Bernard H. et Zur Hausen H. (2004).** Classification of *papillomavirus*. *Virology*. 324 : 17-27.
- Denny L., Franceschi S., de Sanjosé S., Heard I., Moscicki A. et Palefsky J. (2012).** Human *papillomavirus*, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine* 30.168–174.
- Djigma W.F. (2011).** Caractérisation moléculaire des *papillomavirus* Humains et leurs Coïnfections avec les mycoplasmes chez les femmes VIH-séropositive et négatives à Ouagadougou.
- Doorbar J., Foo C., Coleman N., Medcalf L., Hartley O., Prospero T., Naphthine S., Sterling J., Winter G. et Griffin H. (1997).** Characterization of Events during the Late Stages of HPV16 Infection in Vivo Using High-Affinity Synthetic Fabs to E4. *virology*; 238:40-52.
- Doorbar J. (2005).** The *papillomavirus* life cycle. *Journal of clinical virology*, 32, 7-15.
- Drolet M., Boily M., Greenaway C., Deeks S., Blanchette C., Laprise J. et Brisson M. (2013).** Sociodemographic inequalities in sexual activity and cervical cancer screening. (2013), implications for the success of human papillomavirus vaccination. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 22 641–52.
- Dunne E., Unger E., Sternberg M., Mcquilan G., Swan D. et Patel S. (2007).** Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*. 2007; 297(8): 813-19.
- Duport N. (2008).** Données épidémiologiques sur le cancer du col de l’utérus. Etat des connaissances. Institut de Veille Sanitaire. Paris. P 5.
- Echafi Y. (2019).** Cancer du col utérin Etude anatomo pathologique. Thèse du doctorat. Université Médecine et de Pharmacie- Marrakech. P32.
- Einstein MH., Schiller JT., Viscidi RP., Strickler HD., Coursaget P., Tan T. (2009).** Clinician’s guide to human *papillomavirus* immunology: knowns and unknowns. *Lancet Infect Dis*. Juin ; 9(6) : 347-356.
- Ferlay J., Shin H., Bray F., Forman D., Mathers C. et Parkin D. (2010).** Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer* 127 (12), 2893–917.

Références bibliographiques

- Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J., Comber H., Forman D. et Bray B. (2013).** Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Can* 49 (2013), 1374–1403.
- Fernandez H., CHapron C. et Pouly J-L. (2005).** Traité de gynécologie, éd : médecine et science Flammarion, 571p.
- Fondation ARC pour la recherche sur le cancer. (2013).** Les cancers de col de l'utérus : Collection comprendre et agir. Centr Imprim 36100 Issoudum. Conception éditoriale & Creation graphique P12, 13.
- Goffard A. (2012).** Infection a *papillomavirus*. Cour de la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université Lille 2 Droit et Santé p. 8-14.
- Gavillon N., Vervaet H., Derniaux E., Terrosi P., Graesslin O. et Quereux C. (2010).** *Papillomavirus* humain (HPV) : comment ai-je attrapé ça ? *Gynécologie obstétrique et Fertilité* ; 38: 199–204.
- Hall W.S., Goto-Mandeville R., Shih H.A., Shank P-R. et Braun L. (1997)** Molecular analysis of episomal human *papillomavirus* type 16 DNA in a cervical carcinoma cell line. *Virus Research*, 51(2), 183-195.
- HAS. (2013).** Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus, Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS) Juin 2013.
- Hefler L., Polterauer S. et Nowotny G. (2008).** Necessity of colposcopy and biopsy prior to large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *AnticancerRes*; 28: 519-21.
- Hildesheim A., Mann V., Brinton L. A., Szklo M., Reeves W. C. et Rawls W-E. (1991).** Herpes simplex virus type 2: A possible interaction with human *papillomavirus* types 16/18 in the development of invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 49.335–340.605.
- Hinkula M., Pukkala E., Kyyrönen P., Laukkanen P., Koskela P., Paavonen J., Lehtinen M. et Kauppila A. (2004).** A population-based study on the risk of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia among grand multiparous women in Finland. *Br J Cancer* 90.1025–9.
- Insinga R., Dasbach E., Elbasha E., Liaw K. et Barr E. (2007).** Incidence and duration of cervical human *papillomavirus* 6, 11, 16, 18 infections in young women: an evaluation from multiple analytic perspectives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007; 16: 709-15.
- IARC. (2013).** Dernières statistiques mondiales sur le cancer. IARC Monographs 223 (2013), 1-3.
- IARC. (2014).** World Cancer Report, Repéré à Globacon. IARC.fr.

- Isautier S. (2012).** Place de la vaccination anti *papillomavirus* humain dans la prévention du cancer du col de l'utérus. Thèse de doctorat. L'île de la Réunion. Pharmacie. Université de Lorraine. P218.
- Kanodia S., Fahey L. et Kast W. (2007).** Mechanisms used by *papillomavirus* to escape the host immune response. *Curr Cancer Drug Targets.* 2007 ;7:79-89.
- Khenchouche A. (2014).** Le cancer du col de l'utérus : coinfection par *papillomavirus* humain et par l'épstein-barr virus. P 05.
- Koskela P., Anttila T., Bjorge T., Brunsvig A., Dillner J., Hakama M., Hakulinen T., Jellum E., Lehtinen M., Lenner P., Luostarinen T., Pukkala E., Saikku P., Thoresen S., Youngman L., et Paavonen J.(2000).** Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 85, 35–39.
- Kurman RJ., Carcangiu ML., Herrington CS., Young RH (1982).** WHO classification of tumours of female reproductive organs. WHO classification of tumours, 4th edition, volume 6. Lyon: IARC press.
- Ladame CH-B. (2009).** Cancer du col de l'utérus : étude de l'oncoprotéine E6 du *papillomavirus* humain de type 16 et adressage de vecteurs adénovirus. Thèse de doctorat en aspect moléculaires et cellulaire de la biologie. Université de Strasbourg. France. P 187.
- Leroy J. (2011).** Prise en charge des co-morbidités liées au VIH. Les *Papillomavirus* oncogènes. Prévention du cancer du col de l'utérus. Lille. P 80.
- Lehman C.W et Botchan M.R. (1998).** Segregation of viral plasmids depends on tethering to chromosomes and is regulated by phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 4338-43.
- Lecuru F., Mathev et P., Querleu D. et Leblanc E. (2011).** Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SNTICOL study. *J Clin Oncol off J Am Soc Clin Oncol* 2011; 29 (13): 1686-91.
- Li M., Beard P., Estes P.A., Lyon M.K. et Garcea R.L. (1998).** Inter capsomeric disulfide bonds in *papillomavirus* assembly and disassembly. *J Virol* 72: 2160-7.
- Lopes K. (2005).** The epidemiology of human *papillomavirus* types in sex partners is more prevalent than would be expected by chance and is associated with increased viral loads, vol. 41,no.5. (612-620).
- Luhna P., Walker J., Schiffman M., Zuna R., Dunne S., Gold M., Smith K., Mathews C., Allen R., Zhang R., Wang S. et Wentzensen N. (2013).** The role of co-factors in the progression from human *papillomavirus* infection to cervical cancer. *Gynecol Oncol* 128 265 70.

Références bibliographiques

- Luna J., Plata M., Gonzalez M., Correa A., Maldonado I., Nossa C., Radley D., Vuocolo S., Haupt R. et Saah A. (2013).** Long-term Follow-up Observation of the Safety, Immunogenicity, And Effectiveness of GARDASIL in Adult Women. *PLoS One* 8 (2013), 83431.
- Mahcene A. et Nouri I. (2016).** Etude épidémiologique du cancer du col de l'utérus dans l'est Algérien. Mémoire de fin d'étude, master en science biologique. Université Frère Mentouri. Constantine. 46 P
- Mansouri B. (2016).** Caractérisation épidémiogénétique de la population de Tlemcen par le cancer du col de l'utérus. Mémoire de fin d'étude, master en génétique des populations. Université Abo Bekr Belkaid Tlemcen. P 34.
- Mitsuishi T., Ohsawa I., Kato T., Egawa N., et Kiyono T. (2013).** Molecular Cloning and Characterisation of a Novel Type of Human *Papillomavirus* 160 Isolated from a Flat Wart of an Immunocompetent Patient. *PLOS One* 8, 79592.
- Miyagi E., Sukegawa A., Motoki Y., Kaneko T., Maruyama Y., Asai-Sato M., Numazaki R., Mizushima S. et Hirahara F. (2014).** Attitudes toward cervical cancer screening among women receiving human *papillomavirus* vaccination in a university-hospital-based community: Interim 2-year follow-up results. *J Obstet Gynaecol Res* 40 (2014), 1105–13.
- Monsonogo J. (1988).** Dysplasies du col utérin et *papillomavirus* humains. Maloine. P 176
- Monsonogo J. (2006).** Infection à *papillomavirus*. Etat de connaissances pratique et prévention vaccinale springer. 2006. P 236.
- Monsonogo J. (2007).** Traité des infections et pathologies génitales à *papillomavirus*. Springer-Verlag Paris, France. P528.
- Monsonogo J. (2016).** Roadmap on cervical cancer prevention *Gynecol Obstet Fertil* 2011; 39:462-7
- Morice P., Zafrani Y., Uzen C., Gouy S., Pautier P., Lhomme C., Duvillard P., Castaigne D. et Meder H. (2007).** Prise en charge actuel du carcinome invasif du col utérin. Paris. Springer-Verlag France. P 276-288.
- Moscicki A. (2005).** Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolescent Health*. 2005;37: S3-9.
- Moscicki A., Kanowitz S; Miller SB. et Palefsky, J. (2012).** Updating the natural history of human *papillomavirus* and anogenital cancers. *Vaccine* 30 24–33.
- Mougin C., Bourgault-Villada I. et Coursaget P. (1997).** Vaccination anti-HPV pour la prévention du cancer du col de l'utérus. *La presse médicale* 38, 1750–68.

Références bibliographiques

- Mougin C. et Dalstein V. (2004).** Epidémiologie, histoire naturelle et détection des infections à HPV. *Biotribune*.2004; 9: 16-8.
- Munger K., Werness B-A., Dyson N., Phelps W-C., Harlow E. et Howley P-M. (1989).**Complex formation of human *papillomavirus* E7 proteins with the retinoblastoma tumor suppressorgene product. *Embo J* 8: 4099-105.
- Muñoz N., Castellsagué X., de Gonzalez A-B. et Gissmann L. (2006).** Chapter I : HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, 24 suppl 3: S3 / 1-10.
- OMS. (2007).** La lutte contre le cancer du col de l'utérus. Guide des pratiques essentielles. Organisation Mondiale de santé. Suisse. Genève. P 446
- Pereira R., Hitzeroth I. et Rybicki E. (2009).** Insights into the role and function of L2, the minor capsid protein of *papillomaviruses*. *ArchVirol* 154 (2009), 187–97.
- Prat J. (2012).** Pathology of cancers of the female genital tract. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 119S2 (2012) S137–S150.
- Pisaneshi M. (2009).** Le frottis cervico-vaginal au cours du suivi obstétrical : démarche d'amélioration du dépistage du cancer du col de l'utérus par les sages-femmes a la maternité. Regionale Universitaire de Nancy. École de Sages-femmes Albert Fruhinsholz. Université Henri Poincaré, Nancy I. P68
- Rappillard A. (2010).** *Les Papillomavirus et le cancer du col de l'utérus*. Thèse de Doctorat, Université KLAUD BERNARD-Lyon 1. P 219.
- Richart R.M. (1990).** A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*; 75:131-133.
- Riethmuller D., Schaal J.P. et Mougin C. (2002).** Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain. *Gynecol Obstet*; 30:139-146.
- Riethmuller D., Ramanah R., Pretet J. et Mougin C. (2008).** Intégration du test HPV dans le dépistage primaire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 37 S139–51.
- Riethmuller D. et Mougin C. (2008).** Transmission maternofoetale des human *Papillomavirus*. Paris : Vigot; 2008.
- Robinson P. (2005).** Cancer du col de l'utérus : Adressage tumoral et définition de ligands peptidiques de l'oncoprotéine E6 de HPV16. Thèse de Doctorat, Université Louis Pasteur de Strasbourg. France. Paris. P 172.
- Rouquille N. (2009).** *Papillomavirus et cancers associés : données actualisées sur le dépistage, les recommandations et la prophylaxie vaccinale*. Thèse du diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Joseph Fourier. Faculté de Pharmacie de Grenoble. P140.

Références bibliographiques

- Sagna T. (2012).** Caractérisation moléculaire du VIH et du *papillomavirus* humain chez les femmes en âge de procréer infectées et diagnostic précoce par PCR du VIH chez leur enfants au centre médical Saint Camille et au CERBA – Ouagadougou. Thèse de doctorat EN Biologie Moléculaire. Université d’Ouagadougou. Ecole Doctoral Science et Technologie. P147.
- Sarakaranyanan R. et Wesley R-S. (2004).** Guide pratique pour le dépistage visuel des néoplasies cervicales, Lyon 2004, CIRC pub technique 141 : 1-16.
- Sasagawa T., Shimakage M., Nakamura M., Sakaike J., Ishikawa H., et Aki Inoue M. (2000).** Epstein - Barr virus (EBV) Genes Expression in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cervical Cancer: A Comparative Study with Human Papillomavirus (HPV) Infection. Hum Pathol 31 318–26.
- Segondy M. (2008).** Classification des *papillomavirus* (HPV). Revue francophone des laboratoires. - N°405. P. 24.
- Segondy M. (2013).** Agents infectieux et cancer. Revue francophone des laboratoires *papillomavirus* et cancer - N°456.
- Sellers J.W. et Sankaranarayanan R. (2004).** Colposcopie et Traitement des néoplasies Cervicales Intraépithéliales : Manuel à l’usage des débutants. Lyon, France, IARC Press.
- Simon P. et Noel J. (2007).** L’infection du col utérin par le *papillomavirus* humain. Réalités en Gynécologie-Obstétrique.2007 ; 22 :1-5.
- Singer A. et Jordan J. (2006).** The functional anatomy of the cervix, the cervical epithelium and the stroma. In The cervix, second edition ed. Blackwell Publishing Ltd.
- Thorland EC., Myers SL., Persing DH., Sarkar G., Megovern RM., Gostout BS. et Smith DI. (2000).** Humain *papillomavirus* type 16 integrations in cervical tumors frequently occur in common fragile sites.
- Wieland U. et Pfister H. (1997).** *Papillomavirus* in human pathology : epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. Gross Barrasso editors. Human papilloma virus infection : a clinical atlas. Ullstein: Mosby. p. 1-18.
- Winer R., Lee S., Hughes J., Adam D., Kiviat N. et Koutsky L. (2003).** Genital human papillomavirus infection : incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol.2003; 157:218-26.
- Winer R., Hughes J., Feng Q., O'Reilly S., Kiviat N. et Holmes K. (2006).** Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. N Engl J Med. 2006; 354:2645-54.

Worda C., Huber A., Hudelist G., Schatten C., Leipold H. et Czerwenka K. (2005). Prevalence of cervical and intrauterine human Papillomavirus infection in the third trimester in asymptomatic women. *J SocGynecol Investig.*2005;12:440-4.

Ziegert C, Wentzensen N, Vinokurova S, Kisseljov F, Einkenkel M. et von Knebel Doeberitz M. (2003). A comprehensive analysis of HPV integration loci in ano genital lesions combining transcript based amplification technique. *Oncogene*22:3977-84.

Zur hausen H. (2009). The search for information causes of human cancers : wher and why. *Virology* 392, 1-10.

Webographie

Anonyme 1 (2020) : Traitement des HPV.

<https://quenet-torrent.com/virus-du-papillome-humain-diagnostique-symptomes-traitement-et-prevention/?lang=fr> consulté le 16/06/2021

Anonyme 2 (2020) : Prévention du *Papillomavirus*.

<https://quenet-torrent.com/virus-du-papillome-humain-diagnostique-symptomes-traitement-et-prevention/?lang=fr> consulté le 16/06/2021

Anonyme 3 : Schéma comparative entre un col de l'utérus normal et un autre col cancéreux
<https://www.docteurclic.com/maladie/cancer-du-col-uterin.aspx> (consulter le : 21/07/2021).

Anonyme 4 : Frottis cervical par

speculum.https://www.google.com/search?q=frottis+cervical+par+speculum&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwi3guXN58f0AhWt3OAKHRJZDvwQ_AUoAXoECAEQAw#imgrc=-jz7N4hDhbwN9M (consulter le : 21/07/2021).

CNGOF. (2011). Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, Item 139 : Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers, Repéré à : campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/.../site/.../cours.pdf.

Rolling A-C. (2014). Schéma descriptif de l'utérus.

<http://www.illustrationsmedicales.Com/cancer-de-l'utérus/>(consulter le : 21 /07/ 2021).

Société canadienne du cancer. (2013). Repéré à <http://www.cancer.ca/fr-ca/prevention-and-screening/be-aware/family-genetics/cancers-that-are-known-to-be-hereditary/?Region=0>

Résumé

Les infections à *papillomavirus* humain sont responsables de 100% des cancers cervico-utérin. Les infections du col utérin sont généralement transitoires et bénignes. Cependant, en cas d'infection persistante, elles peuvent s'accompagner d'une progression vers des liaisons (pré)cancéreuses col utérin, en termes d'incidence, le cancer du col utérin reste au deuxième rang des cancers féminins mondialement et au premier rang en termes de mortalité, le diagnostic se fait encore le plus souvent à des stades évalués ce qui rend la prise en charge thérapeutique difficile et de coût élevé. Il existe un moyen de dépistage de ce cancer, simple, non douloureux et gratuit en milieu hospitalier dont l'efficacité a été prouvée, il s'agit du frottis cervico-utérin (FCU) qui peut être réalisé par tous les médecins. Le *papillomavirus* humain (HPV) reste l'agent dont la responsabilité est plus parfaitement démontrée dans la survenue du cancer du col utérin, il serait responsable de plus de 90% des cas du cancer du col utérin, l'introduction du test HPV en combinaison à la cytologie permettra donc d'assurer le meilleur contrôle des patientes.

Mots clés : *papillomavirus* humain, FCU, cancer du col utérin. Contrôle.

Abstract

Human *papillomavirus* infections are responsible for 100% of cervico-uterine cancers. Cervical infections are usually transient and mild. However, in the event of persistent infection, they can be accompanied by a progression towards (pre) cancerous cervical links, in terms of incidence, cervical cancer remains the second largest female cancer worldwide and the first rank in terms of mortality, the diagnosis is still made most often at evaluated stages which makes treatment difficult and expensive, there is a means of screening for this cancer, simple, painless and free in settings hospitalization of which the effectiveness has been proven, it is about the cervico-uterine smear (FCU) which can be carried out by all the doctors. The human *papillomavirus* (HPV) remains the agent whose responsibility and more fully demonstrated in the occurrence of cervical cancer, it would be responsible for more than 90% of cases of cervical cancer, the introduction of the HPV test in combination cytology will therefore ensure the best control of patients.

Keywords: human *papillomavirus*, FCU, cervical cancer, Control.