

République Algérienne Démocratique et populaire
Ministre de l'Enseignement Supérieur et la Recherche Scientifique
Université Mouloud MAMMERI Tizi-Ouzou



Faculté des Sciences Biologiques et Sciences Agronomiques
Département de Biologie

Projet de fin d'études en vue de l'obtention du **Diplôme de Master**

Filière : Sciences de la nature et de la vie.

Spécialité : Biologie et Physiologie de la Reproduction .

THEME

Etude rétrospective sur le cancer du col utérin réalisée au
niveau du CHU « BELLOUA » Tizi-Ouzou.

Présenté par :

- **M^{elle} Yalaoui Monia.**
- **M^{elle} Sellaimi Sabrina.**

Membre de jury

M^r KHEDDACHE A.

M.C.B

Président.

M^{me} ZERROUKI-DAOUDI N.

Professeur

Promotrice.

M^{me} AKDADER S.

M.C.B

Examinatrice.

2020-2021

Remerciements

Avant tout nous rendons grâce à Dieu le tout puissant et le très miséricordieux pour sa bienveillance, pour nous avoir donné la patience, le courage et la force de mener à terme Notre travail.

Nos profondes gratitudee à notre promotrice **Madame ZERROUKI-DAOUDI Nacera** Professeur à l'Université Mouloud MAMMERI Tizi-Ouzou, pour l'assistance qu'elles nous a témoignée, pour sa disponibilité et son orientation, pour sa compréhension, pour les efforts qu'elle avait consentie avec beaucoup de sympathie et de patience, pour sa gentillesse, ainsi que ses précieux conseils tout le long de notre mémoire.

Notre travail ne pourrait avoir de valeur sans la contribution des membres de jury qui ont accepté de juger ce mémoire :

Nos vifs remerciements à **Monsieur KHEDDACHE.A.** Maître de conférences l'Université Mouloud MAMMERI Tizi-Ouzou, qui nous fait l'honneur de présider le jury. Ainsi qu'à **Madame AKDADER.S.** Maître de conférences l'Université Mouloud MAMMERI Tizi-Ouzou, de nous avoir offert le privilège d'examiner ce travail.

Un grand merci s'adresse également au **Pr ABROUS.** Médecin gynécologue et chef de service de gynécologie, ainsi que **Dr AMMOUR.** Médecin oncologue et chef de service d'oncologie au niveau du CHU « BELLOUA », Tizi-Ouzou. Qui ont eu la gentillesse de mettre à notre disposition les données épidémiologiques nécessaires pour le bon déroulement de notre mémoire.

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

Sabrina & Monia.

Dédicaces

En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés. Ce mémoire est l'accomplissement de toutes ces années d'études, il est le fruit de mon acharnement et de ma persévérance.

Je dédie ce travail

À la mémoire de Ma grand-mère et mon grand-père paternels que Dieu vous accueille dans son vaste paradis.

À mon très cher père Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es.
Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.
Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

À ma source de bonheur, mon paradis, ma mère. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que tu as consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je te remercie pour tout le soutien et l'amour que tu me portes depuis mon enfance. Et j'espère que ta bénédiction m'accompagne toujours et que ce

modeste travail soit l'exaucement de tes vœux tant formulés de tes innombrables sacrifices. Puisse dieu le plus haut t'accorde santé, bonheur et longue vie « je t'aime Maman »

À mon cher frère Nabil

A tous les moments d'enfance passés avec toi mon frère, en gage de ma profonde estime pour l'aide que tu m'as apporté. Tu m'as soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.

À toute ma famille

(tantes, oncles, cousins, cousines, grand parent maternelle) Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

À mon amie Yamina Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mes pensées, En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur

À ma binôme ma meilleure amie Monia :

*Quand l'amitié est si merveilleuse elle est un don du ciel, une relation amicale est si forte, elle est fraternelle
Merci Mon amie pour ta générosité et ta grande gentillesse ton respect et ta grande sagesse
Ta bienveillance, Merci pour le soutien moral, ta patience et ta compréhension tout au long de ce travail.*

Que ce travail soit le fruit de nos efforts et de nos sacrifices durant tout notre cursus

Sabrina.

Dédicaces

Au nom du dieu le clément et le miséricordieux louange à ALLAH le tout puissant.

Arrivée au terme de mes études, c'est avec un très grand honneur que je dédie ce modeste travail :

*À la mémoire de mon **Grand-père paternel** Mohammed Said qui aurait tant aimé assister à cet exploit, tu resteras pour moi un exemple de gratitude, à jamais dans mon cœur et ma mémoire, que dieu t'accueille dans son vaste paradis.*

À mes chers parents

Quoi que je dise, je ne saurais point vous remercier comme il se doit. Votre affection me couvre, votre bienveillance me guide et votre présence à mes côtés a toujours été ma source de force et de courage pour affronter les différents obstacles.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon amour éternel, mon respect et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction, je vous offre ce travail qui j'espère vous rendra fiers de moi.

Puisse le bon Dieu très haut vous accorde santé, bonheur et longue vie.

À mes chères grands-mères

Houria et Zohra , autant de phrases expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous, merci d'être tous les jours à mes côtés ,que ce modeste travail ,soit l'expression des vœux que vous n'avez cessées de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

À ma chère sœur

Ma très chère Chanez, mon pilier, merci d'être toujours là à mes côtés, merci de me suivre et de m'encourager tout au long de mes études que le tout puissant te protège et t'offre santé et bonheur.

À mon cher frère

Mohammed Manil, toi qui m'aime et me protège, merci pour ta bonneté, tes encouragements et la bonne humeur que tu as pu m'apporter tout au long de ce travail, Que Dieu le tout puissant te protège et te donne tout le bonheur possible.

À mon beau-frère : Mohammed Amine que Dieu le tout puissant te protège et t'offre santé et bonheur.

À ma nièce et mon neveu : Ryma-Cerine et Imade-Abderahim, aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, puisse Dieu vous préserver.

À mon cher oncle Nacereddine.

À mes chères tantes Samira, Nadia, Fatiha et Souhila.

À mes cousins et mes cousines Hichem, Amine, Seifeddine, Nazim, Amir, Amina, Houda et Soumia.

Àu plus petit membre de la famille Eline-Miral.

À ma très chère binôme Sabrina, plus qu'un binôme, plus qu'une amie, à ma deuxième sœur. Les mots et les phrases ne suffiront pas pour exprimer l'amour, le respect et l'estime que je te porte, tu as toujours été présente à mes côtés dans les bons comme dans les mauvais moments, je ne saurais te remercier pour ta présence à mes côtés tout au long de cette période de travail, de m'avoir supporté et surtout de savoir gérer mon stress .c'est un honneur de partager ce travail avec toi. Je te dédie ce travail à toi et à tous les membres de ta famille.

Monia.

Glossaire

Adénocarcinome : Cancer développé à partir de la muqueuse endocervicale. Le diagnostic cytologique en est difficile, car la lésion desquamé peu et les anomalies nucléaires sont souvent minimales.

Aneuploïdie : L'aneuploïdie, est caractérisée par une cellule qui ne possède pas le nombre normal de chromosomes.

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

Cancer invasif : cancer qui s'est propagé au-delà de la couche tissulaire ou il s'est initialement développe, et atteint les tissus adjacents.

Carcinome in situ : stade pré-invasif du cancer, affectant toute l'épaisseur de la couche épithéliale qui tapisse ou recouvre un organe (ici, le col de l'utérus), mais sans infiltrer la membrane basale.

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

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

Les canaux de Müller : Les canaux de Müller, dits « paramésonephriques », sont des conduits tubulaires de l'embryon qui descendent vers les côtés latéraux de la crête urogénitale et se terminent dans l'éminence müllérienne dans un sinus urogénital primitif.

La capsidie : La capsidie est la couche de protéines qui recouvre l'acide nucléique d'un virus.

Episome : Un episome est une molécule d'ADN circulaire, extra chromosomique, qui peut se répliquer de manière autonome comme les plasmides.

Epithélium : Tissu formé de cellules juxtaposées qui recouvre la surface du corps ou qui tapisse l'intérieur de tous les organes creux.

Iso hémagglutinine : Anticorps qui induit l'agglutination des globules rouges ou hématies.

Mélanome : Le mélanome est une tumeur maligne du système pigmentaire de la peau (mélanocytes). Il survient le plus souvent sur une peau saine.

Mucinase : une enzyme élaborée par une bactérie, *Vibrio cholerae*. Elle détruit le mucus qui recouvre l'entérocyte.

Mucus : Le mucus est un gel produit par des glandes et des cellules spécialisées présentes à la surface des muqueuses. Il constitue une barrière semi-perméable entre le milieu extérieur et l'hôte.

Oncoprotéine : Protéine dont la synthèse dans l'organisme est commandée par un oncogène, c'est-à-dire par un gène altéré, susceptible d'être impliqué dans l'apparition d'une tumeur.

Pap test : Le test de Papanicolaou est une méthode de dépistage du col de l'utérus utilisée pour détecter les processus potentiellement précancéreux et cancéreux du col de l'utérus ou du côlon.

Papillomatose laryngée : est une lésion tumorale bénigne, relativement rare, d'origine virale (papillomavirus)

Phase S : La phase S est une partie de l'interphase, dans laquelle la cellule synthétise son ADN et le nombre de chromosomes est doublé (via une réplication semi-conservative).

Sarcome : Un sarcome est un type de cancer qui prend naissance dans des tissus corporels tels que les muscles ou les os.

Télomérase : La télomérase est une enzyme essentielle qui maintient la stabilité des génomes en ajoutant des séquences répétées aux extrémités 3' des chromosomes.

Abréviations

A.

ADK : Adénocarcinome.

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

ANRS : Agence Nationale de recherches sur le Sida.

C.

CDK : kinase cycline dépendante.

CE : Carcinome Epidermoïde.

CIN : Cervical Intra-epithelial Neoplasia = Néoplasies Intraépithéliales Cervicales.

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

CTL : cytotoxic T lymphocyte = lymphocyte T cytotoxique.

E.

E: Early region.

EBV: Virus d'Epstein-Barr.

F.

FCV : Frottis Cervico-Utérin.

FIGO : Fédération International de Gynécologie et Obstétrique.

H.

HAS : Haute Autorité de Santé.

HLA : Human Leucocyte Antigen.= Antigènes des Leucocytes humains.

HPV : Human Papillomavirus = virus du papillome humain.

I.

IARC: International Agency for Research on Cancer.

ICM : Institut du Cancer de Montpellier.

IG : Immunoglobulines.

IL : Interleukines.

INCA : Institut National Du Cancer.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

L.

L: Late region.

LCR: Long Control Region.

M.

MCP : méthylcyclopropène.

O.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

ORF: Open Reading frame.

P.

P53 : Protéine 53.

POL : Phase Ouverte de Lecture.

pRB : Protéine du Rétinoblastome.

S.

SC: Stratum Corneum. (Couche corné).

SCC: SquamousCellCarcinoma.

T.

Test PAP: Test de Papanicolaou.

TLR: Toll-likeReceiver.

V.

VIH : Virus de l'Immunodéficience humain.

Liste des figures

Figure 1: Anatomie du système génital féminin (Sherwood, 2000).	2
Figure 2: Organisation des organes génitaux internes chez la femme (Marieb, 2005).	3
Figure 3: Organisation des organes génitaux externes chez la femme (ICM, 2021).	5
Figure 4: Anatomie du col de l'utérus (Beaudin, 2015).	6
Figure 5: Epithélium Pavimenteux (Sankaranarayanan et al., 2003).	8
Figure 6: Epithélium cylindrique (Sankaranarayanan et al., 2003).	8
Figure 7: Histologie de l'endocol, de la zone de jonction et de l'exocol (Beaudin, 2015).	9
Figure 8: Apparence du col de l'utérus au cours de la vie d'une femme (Bums, 2003).	10
Figure 9: Innervation de l'utérus.	11
Figure 10: structure du papillomavirus (Veríssimo, 2012).	12
Figure 11: Arbre phylogénétique des papillomavirus (Vellier et al., 2004).	15
Figure 12: Organisation du cycle viral des HPV (Doorbar ,2006).	18
Figure 13: Rôle d'E6 et E7 dans le processus cancérisation suite à l'intégration de l'ADN viral des HPV a haute potentiel oncogène (Baudin, 2015).	20
Figure 14: Réponse immunes aux HPV (Monsonogo, 2007).	22
Figure 15: Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (Hantz et al., 2006).	25
Figure 16: Fiche d'exploitation de la patiente.	39
Figure 17: Facteurs de risques et leurs caractéristiques globales.	40
Figure 18: Fréquence du cancer du col au niveau du CHU en fonction d'années.	41
Figure 19: Fréquence du cancer en fonction de l'âge.	42
Figure 20: Répartition des patientes selon l'âge des premières ménarches.	43
Figure 21: Fréquence du cancer selon le statut marital.	44
Figure 22: Répartition des malades en fonction de l'âge du début d'activité sexuelle.	45
Figure 23: Répartition des malades en fonction de l'âge de la première grossesse.	46
Figure 24: Répartition des malades selon la Parité	47
Figure 25: Répartition des malades selon l'utilisation des contraceptifs.	48
Figure 26: Répartition des patientes selon le statut hormonal.	48
Figure 27: Répartition des malades selon le type histologique.	52

Liste des tableaux

Tableau 1: Rôles du col de l'utérus.....	7
Tableau 2: Composition biochimique du col de l'utérus (Daniel et al., 2017).....	12
Tableau 3: Les protéines de l'HPV et leur fonction (Veríssimo, 2012).....	13
Tableau 4: Classification des HPV (Segondy, 2008).....	16
Tableau 5: Classification des CIN selon Richart.	26
Tableau 6: Classification Bethesda pour les lésions malpighiennes.....	27
Tableau 7: Classification 2018 du cancer du col de l'utérus selon la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO).....	30
Tableau 8: Les examens du bilan diagnostique du cancer du col (INCA 2011)	33
Tableau 9: Les traitements possibles en fonction de l'étendue du cancer (INCA, 2011)	37
Tableau 10 : Répartition des malades selon type symptomatologique.....	49
Tableau 11: La distribution de notre population selon le stade clinique.	51
Tableau 12: Répartition des patientes selon les antécédents de néoplasie.....	53

Résumé

Le cancer du col de l'utérus est un problème de santé publique mondial. Il entraîne une morbidité et une mortalité importantes, avec plus de 528 000 nouveaux cas et à environ 266 000 décès dans le monde.

Les infections par le papillomavirus humain (HPV) sont reconnues parmi les infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes. . Tandis que la plupart des infections à HPV sont inapparentes et transitoires, une infection génitale persistante par certains génotypes viraux peut conduire au développement du cancer du col de l'utérus. Sa prévention repose sur le diagnostic très précoce des lésions précancéreuses.

Dans notre travail de recherche, nous avons effectué une enquête épidémiologique rétrospective ayant portée sur 88 patientes atteintes d'un cancer du col utérin, prises en charge au niveau du service gynécologie et oncologie du CHU BELLOUA TIZI-OUZOU et ce entre Janvier 2018 et MAI 2021.

Les résultats de notre étude confirme le rôle de plusieurs facteurs de risque tels que l'âge de mariage précoce, la multiparité, l'âge de première grossesse et la prise des contraceptions dans le développement de cette pathologie.

Cependant, ces résultats doivent être complétés par d'autres études réalisées sur de plus grandes cohortes et intégrant d'autres paramètres.

Mot clé : HPV, Cancer du col de l'utérus, Epidémiologie, rétrospective.

ABSTRACT

Cervical cancer is a global public health problem. It causes significant morbidity and mortality, with over 528,000 new cases and approximately 266,000 deaths worldwide.

Human papillomavirus (HPV) infections are recognized as one of the most frequent sexually transmitted infections. While most HPV infections are in apparent and transient, persistent genital infection with certain viral genotypes can lead to the development of cervical cancer.

Its Prevention relies on the very early diagnosis of precancerous lesions.

In our research work, we conducted a retrospective epidemiological study of 88 patients with cervical cancer, treated at the gynecology and oncology department of the CHU BELLOUA TIZI-OUZOU between January 2018 and MAY 2021.

The results of our study confirm the role of several risk factors such as early marriage age, multiparity, age of first pregnancy and contraceptive use in the development of this pathology.

However, these results must be completed by other studies carried out on larger cohorts and integrating other parameters.

Keywords: HPV, cervical cancer, Epidemiological study, retrospective.

ملخص

يعد سرطان عنق الرحم مشكلة صحية عامة عالمياً يسبب معدلات اعتلال ووفيات كبيرة، مع أكثر من 528000 حالة جديدة وحوالي 266000 حالة وفاة في جميع أنحاء العالم.

يتم التعرف على عدوى فيروس الورم الحليمي البشري (HPV) بين أنواع العدوى الأكثر شيوعاً وينتقل عن طريق الاتصال الجنسي.

في حين أن معظم عدوى فيروس الورم الحليمي البشري غير متسقة وعابرة، وهي عدوى تناسلية مزمنة يمكن أن تؤدي بعض الأنماط الجينية الفيروسية إلى الإصابة بسرطان عنق الرحم. تعتمد الوقاية منه على التشخيص المبكر جداً للآفات السرطانية

في عملنا البحثي، أجرينا تحقيقاً وبائياً بأثر رجعي لـ 88 مريضة بسرطان عنق الرحم، تم استقبالها في قسم أمراض النساء والأورام في مركز الاستشفائي الجامعي "وحدة بالوة" بتيزي وزو بين يناير 2018 ومايو 2021.

تؤكد نتائج دراستنا دور العديد من عوامل الخطر مثل سن الزواج المبكر، والتعدد، وسن الحمل الأول والأخذ منع الحمل في تطوير هذه الحالة المرضية.

ومع ذلك، يجب استكمال هذه النتائج بدراسات أخرى أجريت على مجموعات أكبر ودمج معلومات أخرى.

الكلمات المفتاحية: عدوى فيروس الورم الحليمي البشري، سرطان عنق الرحم، تحقيق وبائي تحقيق رجعي.

Sommaire

Liste des abréviations.

Liste des figures.

Liste des tableaux.

Introduction 1

Partie Bibliographique **Chapitre I : Le col de l'utérus**

I. Rappels anatomiques de l'appareil génital féminin.....	2
1. Organes génitaux internes	2
a. Vagin	3
b) Utérus :	3
c) Ovaires	4
d) Trompe de Fallope.....	4
2. Organes génitaux externes :.....	4
2.1 Les grandes lèvres :	5
2.2 Les petites lèvres :	5
2.3 Le clitoris.....	5
2.4 Glandes vulvaires :	6
II. Le col de l'utérus :	6
II.1. Origine embryonnaire :	6
II.2. Structure anatomique du col :	6
II.3. Rôle du col de l'utérus :	7
II.4. Histologie du col :	7
a) Epithélium pavimenteux :	7
b) L'épithélium cylindrique :	8
c) Zone de jonction :	8
II.5. Variations de la structure du col :	9
II.6. Vascularisation et innervation du col :	10

Sommaire

II.6.1 Les vaisseaux sanguins et lymphatiques :	10
II.6.2 Innervation :	10
II.7.Composition chimique des sécrétions cervicales :	11
II.8.Composition biochimique	12
Chapitre II : Le pappilomas virus humain (HPV)	
I. Définition	12
II. Organisation structurale et génomique	12
1-région précoce	13
2-région tardive.....	13
3-région de régulation amont :	13
III. Phylogénie des Papillomavirus	14
IV. Classification des HPV	15
a- Classification basée sur le tropisme :	15
b-Classification basée sur potentiel oncogène :	15
V. Transmission du HPV	16
1. Transmission sexuelle d'HPV	16
2 Transmission non sexuelle par l'intermédiaire d'objets contaminés :	17
3. Transmission materno-fœtales :	17
4. Transmission sanguine :	17
VI. Le Cycle viral de l' HPV	17
1. Phase de maintenance :	18
2. Phase de prolifération :	18
3. Phase d'amplification :	19
4. Phase d'assemblage et libération des particules virales :	19
VII. Le mécanisme de la cancérogenèse.....	19
VIII. Réponse immunitaire aux infections à HPV	20
a. Immunité a médiation cellulaire.....	21

Sommaire

b. Immunité humorale:.....	21
a. HPV et échappement au système immunitaire.....	22

Chapitre III : Cancer du col de l'utérus

I. Définition du cancer du col de l'utérus :.....	24
II. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus.....	24
III. Histoire naturelle du cancer du col	24
1-Classification selon Richart.....	25
2-Classification selon Bethesda.....	26
IV. Types et stadification du cancer du col :.....	27
1. Les différents types du cancer du col	27
1.1. Carcinome épidermoïdes :	27
1-1-a) Carcinome <i>in situ</i>	27
1-1-b) Carcinome micro invasif.....	28
1-1-c) Carcinome invasif	28
1-2 Adénocarcinome :	28
1-2-a)Adénocarcinome <i>in situ</i>	28
1- 2-b) Adénocarcinome micro invasif.....	29
1- 2-c) Adénocarcinome invasif.....	29
2) Stadification du cancer du col invasif	29
V. Les facteurs du risque du cancer du col.....	30
1-Facteurs d'hôtes.....	30
VI. Les symptômes du cancer du col	32
VII. Dépistage et recommandations :.....	33
VIII. Diagnostique	33
IX. Prévention et traitement	35
1. Prévention.....	35
2-Traitement	36

Sommaire

2-1. Méthodes de traitement des lésions cervicales	36
2-1.1. Traitements destructeurs	36
2-1.2 traitements chirurgicaux	36
2-2 Méthodes de traitements du cancer invasif.....	37

Partie expérimentale

Lieu de l'étude.....	39
Matériels et Méthodes :.....	39
Etude statistique des données.....	40
I. Facteurs de risque	41
1) L'âge des patientes :	41
2) Age des ménarches	42
3) Statut marital.....	43
4) Age du début d'activité sexuel	44
5) Age de la première grossesse :	45
6) Parité:.....	46
7) Notion d'avortement :	47
8) Utilisation de contraceptif oraux.....	47
9) Statut hormonal	48
10) Motif de consultation.....	49
II. Etude clinique.....	51
1. Stade clinique	51
2. Type histologique	52
3. Antécédents de néoplasie.....	52
Discussion générale	54
Conclusion	56

Références Bibliographiques

INTRODUCTION

Introduction

Classé au 2^{ème} rang des cancers gynécologiques de la femme après le cancer du sein, le cancer du col de l'utérus constitue la deuxième cause de mortalité chez ces dernières. Il est caractérisé par une croissance incontrôlée et lente pouvant potentiellement devenir une maladie grave et mortelle. C'est une pathologie d'origine infectieuse (**Duport, 2007**).

Parmi les cancers les plus fréquentes chez la population féminine en Algérie ; Le cancer du col utérin est à la deuxième place avec une incidence estimée de 15.6 pour 105 000 femmes par an, il constitue un véritable problème de santé publique, Il figure parmi les principales causes de morbidité et de mortalité. C'est l'un des cancers les plus faciles à prévenir et les plus accessibles au diagnostic, avec détection précoce, et prise en charge rapide par traitement adapté. En effet, le cancer du col utérin est précédé d'anomalies cellulaires épithéliales qui sont de véritables lésions précancéreuses (lésions intraépithéliales de bas ou de haut grade) qui pourraient être détectées par frottis cervico vaginal (FCV) réalisé de manière régulière. Ainsi, Le FCV reste l'examen de première intention pour le dépistage du cancer du col utérin avant la colposcopie et la biopsie (**El Gnaoui et.,al 2009**).

L'infection génitale due aux HPV est considérée comme l'infection sexuellement transmissible la plus fréquente au monde, avec 660 millions de personnes infectées selon l'Organisation Mondiale de la Santé. Deux types de HPV (16 et 18) provoquent 70% des cancers et des lésions précancéreuses du col de l'utérus (**OMS, 2007**).

Actuellement, il a bien été prouvé que le papillomavirus humain est l'agent pathogène principal du cancer du col utérin puisque il est sexuellement transmissible. Néanmoins, d'autres facteurs sexuels et non sexuels prennent part comme des cofacteurs de l'évolution de l'infection HPV vers le cancer du col de l'utérus (**Kouskous, 2012**).

L'objectif de notre travail est de déterminer les principaux facteurs de risque qui sont impliqués dans l'apparition et le développement de ce cancer en Algérie précisément au sein de la wilaya de Tizi-Ouzou.

Pour cela nous avons effectué une étude bibliographique, notamment la physiologie générale de l'appareil génitale féminin, spécifiquement le col de l'utérus qui est le foyer de cette pathologie, l'épidémiologie, ainsi que les étapes de la progression d'une infection à HPV vers des lésions précancéreuses. Une étude rétrospective a été réalisée au niveau du CHU BELLOUA « TIZI-OUZOU ».

Partie

Bibliographique

Partie

Bibliographique

CHAPITRE I

LE COL DE

L'UTÉRUS

I. Rappels anatomiques de l'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin correspond à l'ensemble des organes ayant une fonction dans la reproduction. Il regroupe les organes génitaux internes les organes génitaux externes (Figure1).

Il est soumis à la variation hormonal et se développe au moment de la puberté pour s'atrophier après la ménopause (Chaine, 2019; Kamina, 2005).

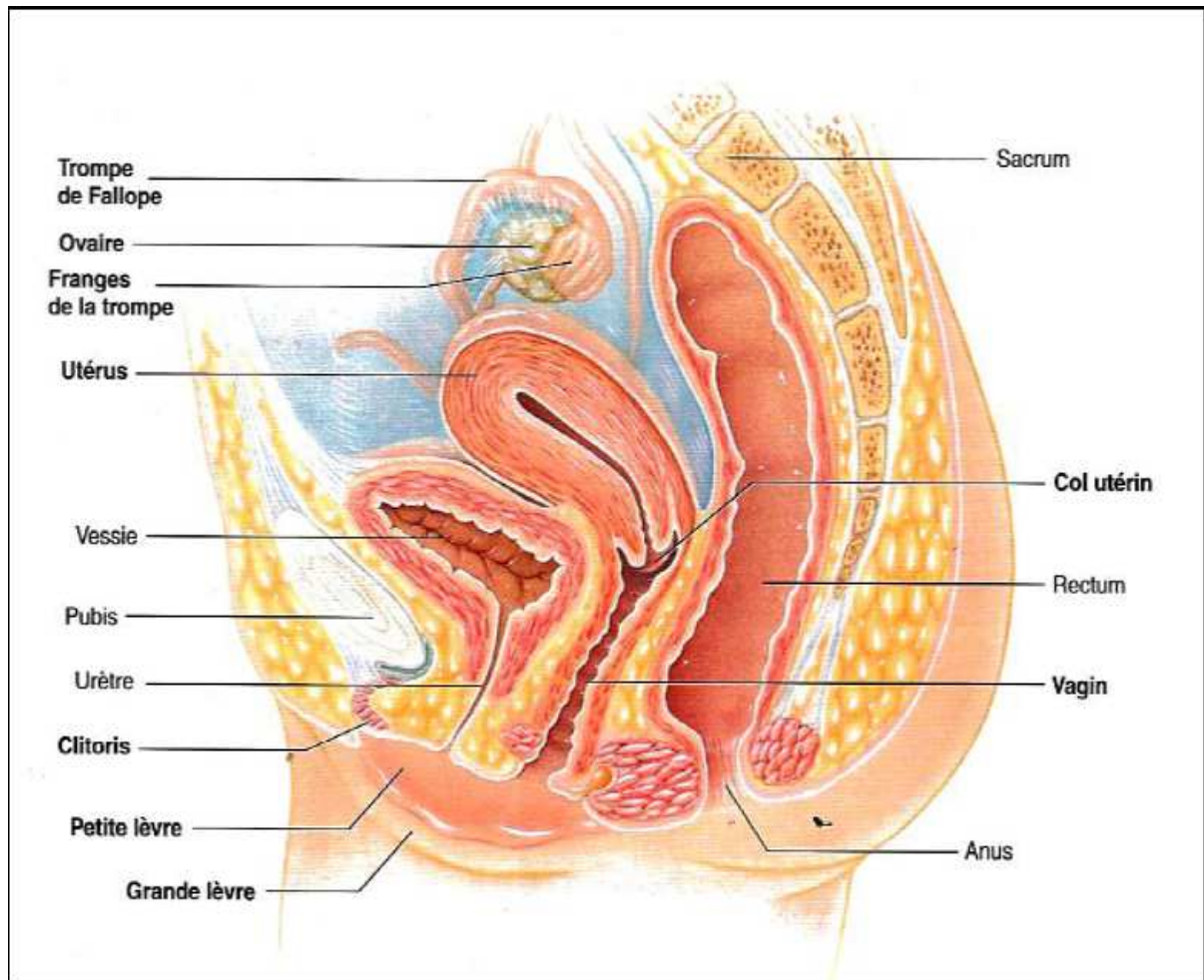


Figure 1: Anatomie du système génital féminin (Sherwood, 2000).

1. Organes génitaux internes

Les organes internes du système de reproduction féminin siègent dans la cavité pelvienne ; il s'agit du vagin, de l'utérus, des deux trompes utérines et deux ovaires (Figure2).

a. Vagin

C'est un organe impair, qui possède une forme cylindrique et mesure 8 à 9 cm de longueur. C'est l'organe de la copulation. La face antérieure du vagin est en rapport direct avec la vessie et l'urètre, tandis que sa face postérieure est en rapport direct avec le rectum, le canal anal et l'anus (Anonyme, 2019).

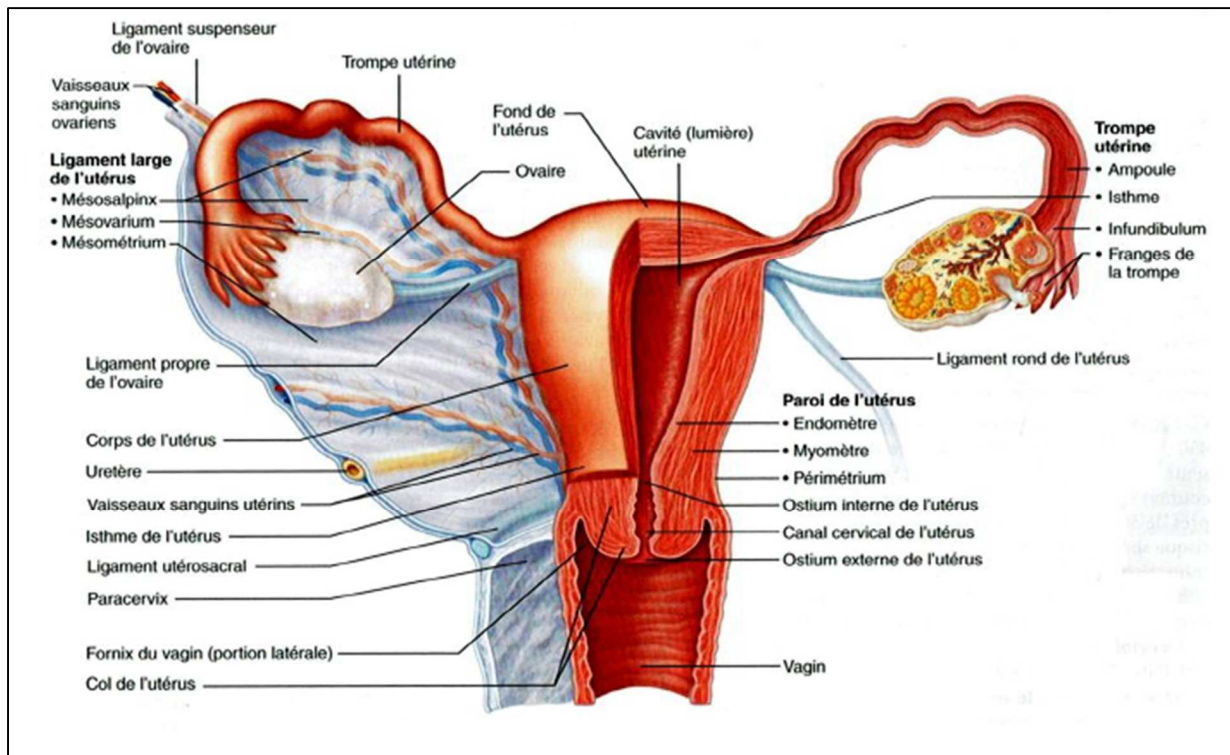


Figure 2: Organisation des organes génitaux internes chez la femme (Marieb, 2005).

b) Utérus :

L'utérus est un organe situé dans le bassin, entre le rectum et la base de la vessie. Il s'agit d'un organe creux et musculéux aux parois épaisses, destiné à accueillir, à héberger et à nourrir l'ovule fécondé (Elaine, 2005).

D'un point de vue anatomique, l'utérus se divise en quatre parties: le fundus, la partie supérieure arrondie de l'utérus, le corps, la portion centrale effilée de l'utérus, le col, la partie inférieure étroite qui s'ouvre dans le vagin et l'isthme, la portion rétrécie située entre le corps et le col utérin (Tortora, 2001).

c) Ovaires

Ils constituent une partie des annexes de l'utérus. L'ovaire est une glande sexuelle paire, de forme ovale, à la surface mamelonnée, de couleur blanchâtre, contrastant avec les organes de voisinage, de couleur rosée. En moyenne, l'ovaire fait 4 cm de long, 2 cm de large et 1 cm d'épaisseur (**Kamina et al., 2003**). Ses dimensions varient selon l'âge, le statut hormonal et le cycle menstruel. L'ovaire n'est pas recouvert de péritoine (il est rétro péritonéal) et présente 2 faces, médiale et latérale, 2 bords, libre et mésovarique, et 2 extrémités, tubaire et utérine (**Bargy, 2008**).

d) Trompe de Fallope

C'est un organe pair, mesurant 10 à 12 cm de longueur. Elles permettent la fécondation et le transport de l'œuf jusqu'à la cavité utérine. Elles sont rattachées à l'utérus par les cornes utérines et apparentées à un tube cylindrique présentant plusieurs portions: une partie enchâssée dans le myomètre qu'est le segment interstitiel, une autre rétrécie qu'est l'isthme, une autre dilatée que représente l'ampoule tubaire et enfin, une partie distale, parsemée de franges qu'est le pavillon. À l'intérieur de la trompe, un canal met en lien la cavité utérine et la cavité péritonéale (**Kamina, 2005**).

2. Organes génitaux externes :

La vulve représente l'ensemble des organes génitaux féminins externes visibles. Il s'agit d'un repli cutané érogène recouvrant l'espace superficiel du périnée. Elle se compose de différentes parties (**Figure 3**).

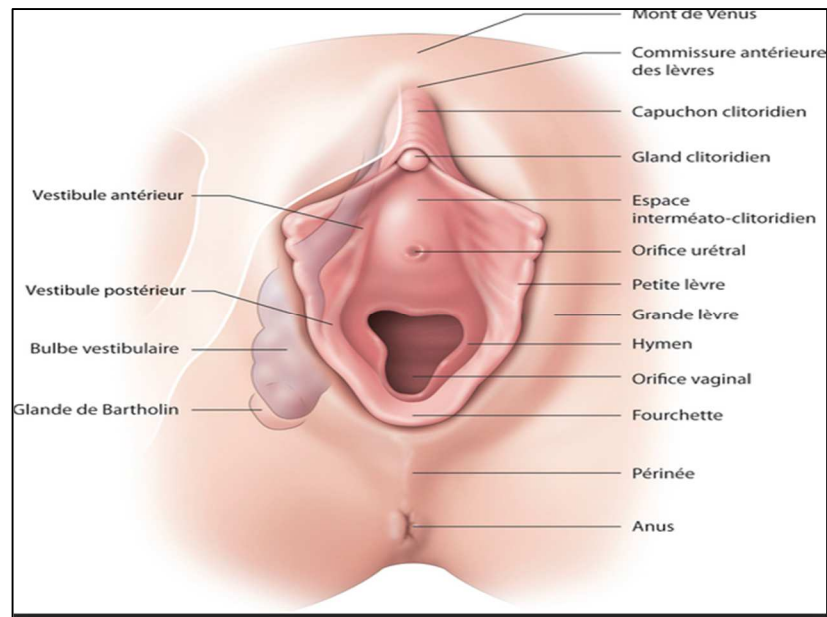


Figure 3: Organisation des organes génitaux externes chez la femme (ICM, 2021).

2.1 Les grandes lèvres :

Ce sont deux replis de peau, de part et d'autre de l'orifice vaginal, avec une face externe plus pigmentée que le reste du corps, et dont la partie supérieure est partiellement recouverte de poils pubiens (*le mont de vénus*). La face interne est plus rosée, lisse, humide, et glabre dans sa partie profonde. Leur aspect, leur taille et leur forme varient avec l'âge et le statut hormonal, de la naissance à la ménopause (Kamina et al., 2003).

2.2 Les petites lèvres :

Ce sont deux replis cutanés de 2 à 3 mm d'épaisseur de part et d'autre de l'hymen de couleur rosacée, qui dérivent des parois latérales du vestibule génital embryonnaire. Elles se situent à l'intérieur des grandes lèvres, délimitant l'entrée du vestibule. Les petites lèvres, également appelées nymphes (Bargy, 2008 ; Kamina, 2005).

2.3 Le clitoris

Il se situe au sommet des petites lèvres, mesure environ 12 cm de longueur et se compose de deux corps caverneux formant le corps du clitoris, de deux corps spongieux correspondant aux bulbes du vestibule qui entourent le vagin et l'urètre, et du gland clitoridien (Kamina, 2005).

2.4 Glandes vulvaires :

Elles sont nombreuses, et s'atrophient à la ménopause. On distingue les glandes vestibulaires, mineures, sébacées, les glandes para-urétrales ou glandes de Skene, les glandes vestibulaires majeures ou glandes de Bartholin et les grains de Fordyce (Lejeune, 2018).

II. Le col de l'utérus :

II.1. Origine embryonnaire :

Le col est d'origine müllérienne. À partir de la 8ème semaine de vie intra-utérine, il y a fusion des extrémités distales des deux canaux de Müller. À la 15ème semaine apparition des glandes cervicales, et à la 17ème semaine le col est bien définie et atteint 5mm de long, 25mm la 34ème semaine (Anonyme, 1993).

II.2. Structure anatomique du col :

C'est essentiellement la partie intra vaginale de l'utérus. Il est composé de tissu fibreux musculaire et mesure 3cm (contre 7 cm pour le corps utérin). Il est constitué de l'exocol visible au fond de l'orifice vaginale, et l'endocol (Figure 4) (Sadoul, 2009).

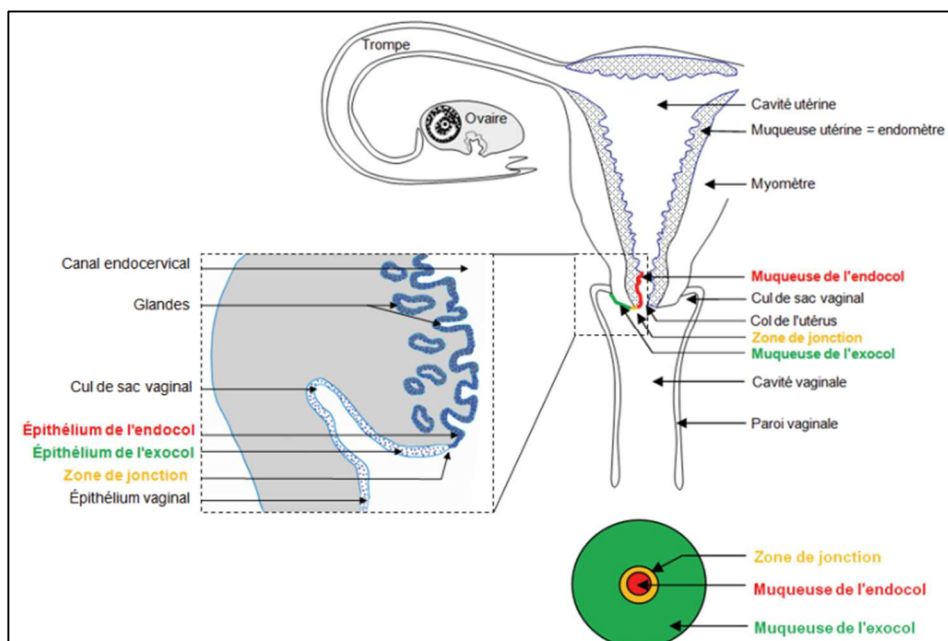


Figure 4: Anatomie du col de l'utérus (Beaudin, 2015).

II.3.Rôle du col de l'utérus :

Grâce aux glandes de sa muqueuse, le col de l'utérus sécrète en permanence un mucus, appelé glaire cervicale, Celle-ci permet la lubrification du vagin.

Le col lui-même exerce des mouvements mécaniques assurant d'autres fonctions (**tableau 1**).

Tableau 1: Rôles du col de l'utérus

	période	Rôle
Glaire cervicale	A plein temps	Barrière de protection de l'utérus contre les infections
	ovulation	Fluidifie le tractus pour faciliter le déplacement des spermatozoïdes du vagin vers les trompes de Fallope.
	Cycle menstruel	Bloque le passage des spermatozoïdes.
Col de l'utérus	Grossesse	Le col se contracte pour le maintien du fœtus à l'intérieur de l'utérus.
	Accouchement	Se dilate permettant le passage du bébé.

II.4.Histologie du col :

a) Epithélium pavimenteux :

Il recouvre l'exocol, il s'agit d'un épithélium malpighien non kératinisé Et Multistratifié (**Figure5**).Il est composé de cinq couches cellulaires séparées du tissu conjonctif sous-jacent par une membrane basale (**Sadoul, 2009**).

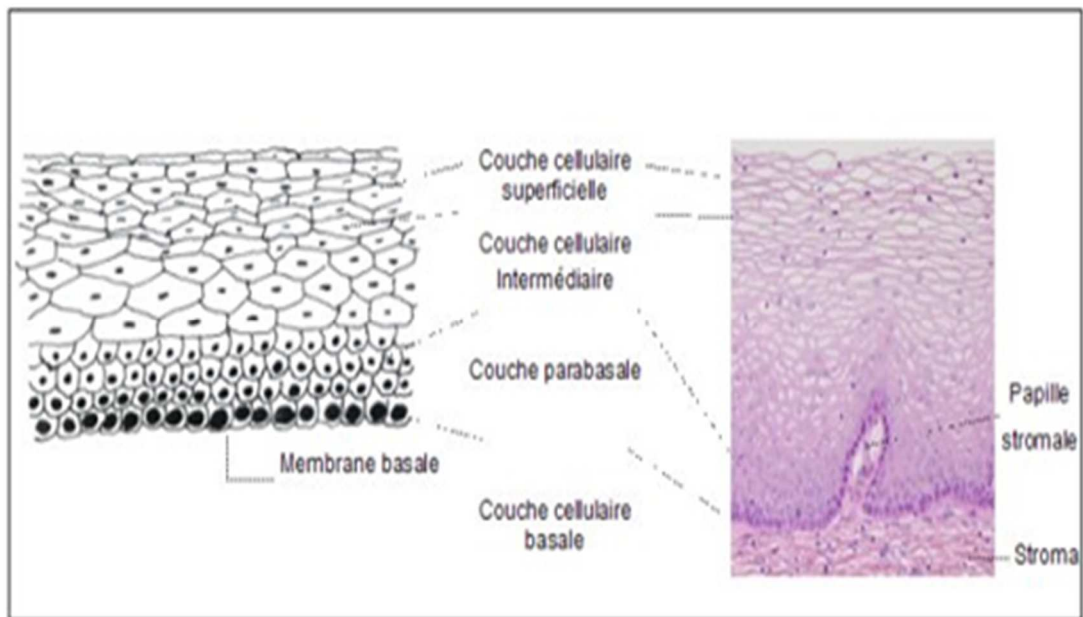


Figure 5: Epithélium Pavimenteux (Sankaranarayanan et al., 2003).

b) L'épithélium cylindrique :

Il tapisse le canal endocervical et s'étend vers l'extérieur sur une portion valable de l'exocol il est constitué d'une seule couche de cellules hautes reposant sur la membrane basale. (Figure 6).

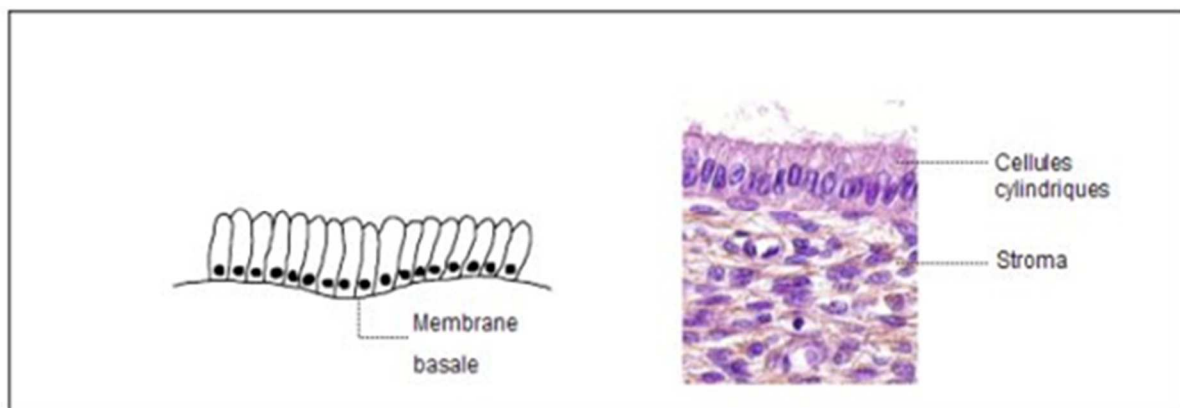


Figure 6: Epithélium cylindrique (Sankaranarayanan et al., 2003).

c) Zone de jonction :

C'est une région d'affrontement des deux épithéliums qui subit des remaniements permanents. La transition entre les deux épithéliums se fait de manière brusque et se situe au niveau de l'orifice externe (Figure 7) (Beaudin, 2015).

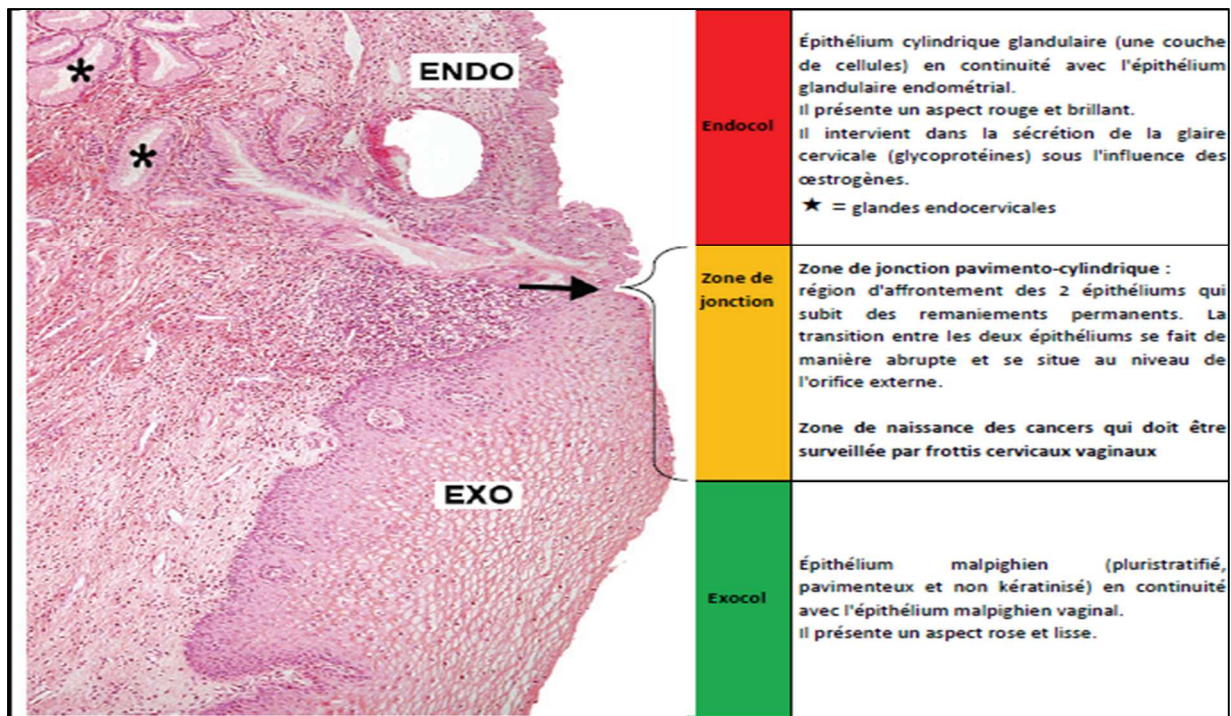


Figure 7: Histologie de l'endocol, de la zone de jonction et de l'exocol (Beaudin, 2015).

II.5. Variations de la structure du col :

Les dimensions et la forme du col varient en fonction de l'âge de la femme, de sa parité et de son statut hormonal.

Le col de la femme multipare est plus volumineux et l'orifice cervical externe apparaît sous la forme d'une large fente transversale béante. Chez la femme nullipare, l'orifice cervical externe se présente sous l'aspect d'une petite ouverture circulaire au centre du col. La moitié supérieure du col rencontre le corps musculaire de l'utérus au niveau de l'orifice cervical interne. La portion du col s'étendant à l'extérieur de l'orifice externe est appelé "exocol". C'est la partie aisément visible du col lors d'un examen visuel avec le spéculum (Figure 8).

La portion du col située à l'intérieur de l'orifice externe est appelée "endocol". Pour la visualiser, il est nécessaire d'étirer ou de dilater l'orifice externe. Le canal endocervical traverse l'endocol et met en relation la cavité utérine et le vagin. En effet, il s'étend de l'orifice interne à l'orifice externe par lequel il s'ouvre dans le vagin. Sa longueur et son diamètre varient en fonction de l'âge de la femme et de son statut hormonal. Il atteint sa largeur maximale, soit un diamètre de 6 à 8 mm, chez les femmes en âge de procréer. (Sanakaranarayanan, 2003).

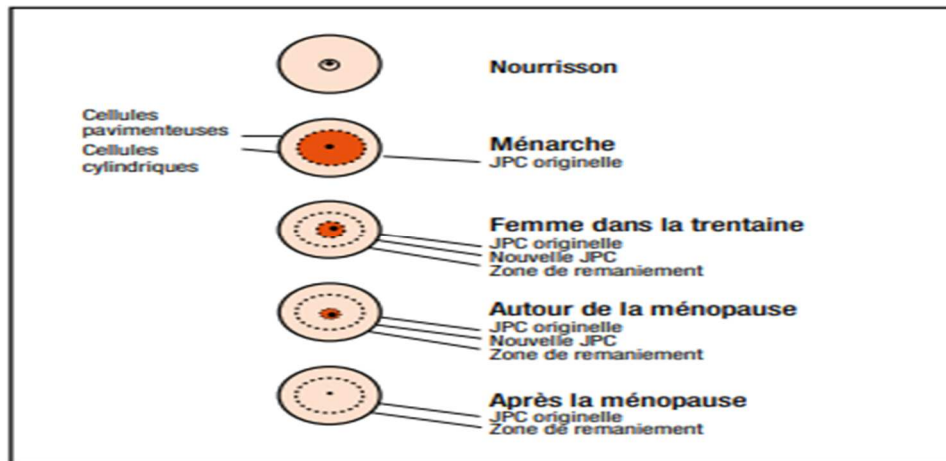


Figure 8: Apparence du col de l'utérus au cours de la vie d'une femme (Bums, 2003).

II.6. Vascularisation et innervation du col :

II.6.1 Les vaisseaux sanguins et lymphatiques :

L'artère utérine assure l'essentiel des apports en nutriments et en oxygène de l'utérus, elle provient de la division antérieure de l'artère iliaque interne.

D'une manière effective, 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.

Par ailleurs les veines du col cheminent parallèlement aux artères. Les canaux et les ganglions lymphatiques qui drainent les organes pelviens sont proche des vaisseaux sanguins et sont donc susceptibles de constituer une voie de dissémination du cancer (Oms, 2007).

II.6.2 Innervation :

L'exocol ne possède pas de terminaison nerveuse, si bien qu'à ce niveau, le prélèvement de biopsies ou cryothérapie son parfaitement tolérés sans anesthésie.

En revanche l'endocol possède de nombreuses terminaisons nerveuses sensibles .Des réseaux de fibres nerveuses courent autour du col et s'étendent jusqu'au corps de l'utérus (Figure 9).

Au niveau de l'endocol, les fibres sympathiques et parasympathiques se trouvent en abondances (Oms, 2007).

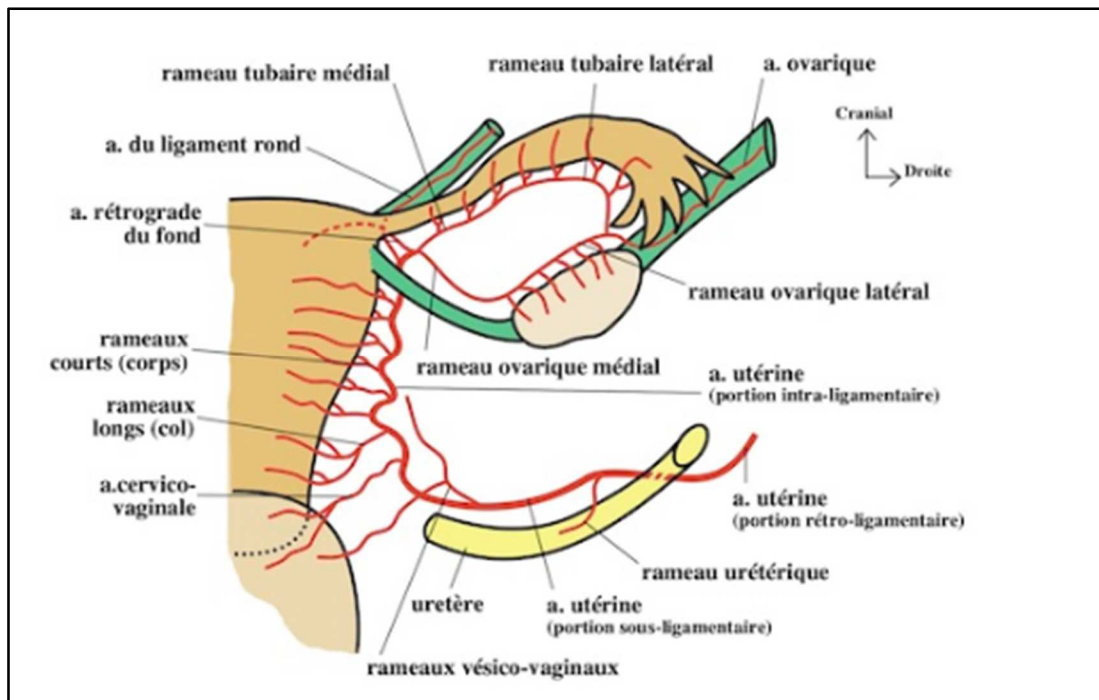


Figure 9: Innervation de l'utérus (Anonyme, 2021).

II.7.Composition chimique des sécrétions cervicales :

Les sécrétions cervicales varient selon l'état endocrinien. Elles sont en fonction des œstrogènes. En règle générale l'analyse biochimique indique la composition suivante :

- ✓ H₂O 90 % ;
- ✓ NaCl 1 % ;
- ✓ Glucides : glucose, glycogène, maltose ;
- ✓ Amino-acides libre ;
- ✓ Protéines ;
- ✓ Lipides ;
- ✓ Lysosomes ;
- ✓ Iode et thyroxine ;
- ✓ Equipement enzymatique : phosphatase, protéinase, mucinase, Acide kératosulfurique ;
- ✓ Acide hyaluronique, facteur de viscosité du mucus ;
- ✓ Un activateur tissulaire, favorisant la transformation de plasmine à partir de plasminogène ;
- ✓ *Facteurs immunologiques* : deux facteurs ont été décelés dans le mucus cervical :
 - L'isohémagglutinine.

- Le facteur anticoagulant d'origine ovarienne et tubaire (Maillet et al., 1974).

II.8.Composition biochimique

La composition biochimique varie selon la position du col, comme l'indique le tableau suivant (Tableau 2).

Tableau 2: Composition biochimique du col de l'utérus (Daniel et al., 2017).

La position	La composition biochimique
L'exocol	Présence de glycogène et divers protéines, l'hème et le sérum Le collagène est minime dans la couche épithéliale, tandis que le tissu conjonctif contient principalement le collagène, l'élastine et les lipides.
L'endocol	Présence du collagène, protéines en grande abondance et les lipides.

CHAPITRE II

LE PAPILOMAS

VIRUS HUMAIN

(HPV)

Plusieurs pathologies affectent le col de l'utérus d'origine virale ou bactérienne, elles peuvent être bénignes tels que : fibrome, polype, cervicite, et l'endométriose qui sont d'origine bactériennes ou malignes tel que le cancer causée par des virus. L'infection à L'HPV est le principal facteur de la dysplasie cervical.

I. Définition

Les Papillomavirus du latin *papilla*, diminutif de *papula* signifiant bouton, et du suffixe grec *-ome*, désignant le caractère tumoral sont responsables, chez l'homme, 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 (Mougin et al., 1997). Les Papillomavirus retrouvés chez l'homme portent le nom de Papillomavirus humains ou human Papillomavirus (Segondy, 2008).

II. Organisation structurale et génomique

Le virus du papillome humain (VPH) est un virus de structure compacte, non enveloppé relativement petit (55 nm de diamètre) qui contient un génome à ADN circulaire fermé double brin de 8000 paires de bases, associé à des protéines de type histone et protégé par une capsidie formée de deux protéines tardives, L1 et L2 (figure 10). Cette dernière contient 72 capsomères disposés selon une symétrie icosaédrique (Veríssimo, 2012 ; Alaine et al., 2010). La diversité génomique des HPV a permis d'individualiser plus de 120 génotypes (Monsonogo, 2006).

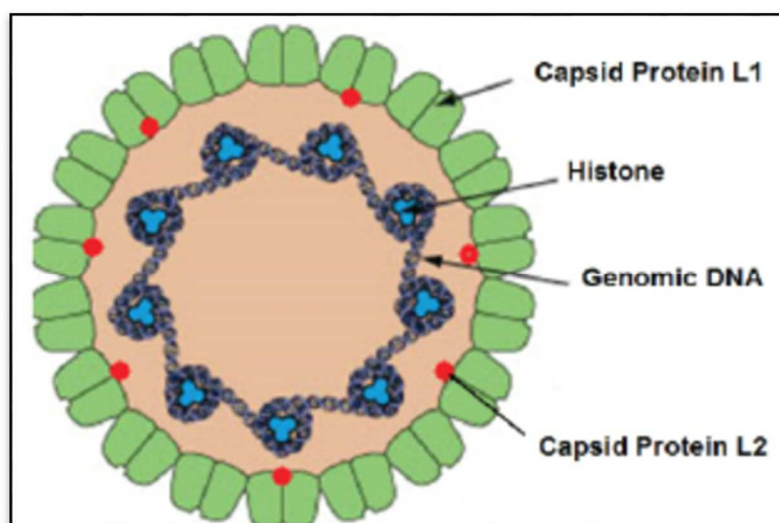


Figure 10: structure du papillomavirus (Veríssimo, 2012).

Les séquences codant les protéines virales sont regroupées sur un seul brin d'ADN en phases ouvertes de lecture (POL) dont le nombre varie en fonction des génotypes. Trois régions peuvent être individualisées au sein du génome (figure. I. 3). Des POL codent **(i)** des protéines précoces ou E (pour *Early*) et **(ii)** des protéines tardives ou L (pour *Late*) (**Pretet, 2007**).

1-région précoce (Early) : ce sont des protéines précoces qui régulent la réplication virale et le maintien d'infection.

Parmi celles-ci :

- **les protéines E1** (hélicase) et **E2** : sont impliquées dans la réplication du génome viral.
- **les protéines E5, E6 et E7** : sont impliquées dans la prolifération et la transformation cellulaire (**Alaine et al., 2010**).

2-région tardive (Late) ; contenant les gènes tardifs (L1 et L2), qui codent le majeur (L1) et le mineur (L2) protéines de la capsid du virus.

3-région de régulation amont : C'est la région non codante (NCR) ou région de contrôle longue (LCR), qui est situé entre les ORF L1 et E6 et contient le règlements aléatoires associés à la réplication de l'ADN viral et à la transcription (**Wang et al., 2020**).

Les principales propriétés biologiques des protéines codées par les différentes POL sont résumées dans le tableau suivant (**Tableau 3**).

Tableau 3: Les protéines de l'HPV et leur fonction (**Veríssimo, 2012**).

Protéines	Fonction
E1	Réplication de l'ADN viral
E2	Contrôle de la transcription virale, de la réplication de l'ADN et de la ségrégation des virus génome
E4	Favoriser et soutenir l'amplification du génome du HPV, en plus de réguler la l'expression de gènes tardifs, contrôlant la maturation du virus et facilitant la libération de virions
E5	Améliore l'activité transformante de E6 et E7; Favorise la fusion entre les cellules, générer une aneuploïdie et une instabilité chromosomique; Contribuer à l'immunité évacion de la réponse

E6	Lier et dégrader la protéine suppresseur de tumeur p53, inhibant l'apoptose ; Interagissent avec les protéines de la réponse immunitaire innée, contribuant au système immunitaire évaison et persistance du virus; Activer l'expression de la télomérase.
E7	Lier et dégrader la protéine suppresseur de tumeur pRB ; Augmenter l'activité du CDK ; Affecte l'expression des gènes de la phase S en interagissant directement avec les facteurs E2F et avec les histones désacétylases ; Induire une tolérance périphérique au cytotoxique T lymphocytes (CTL) et régulent à la baisse l'expression de TLR9, contribuant à l'évasion de la réponse immunitaire.
L1	L1 Protéine de capsid majeure ; contient le déterminant majeur requis pour l'attachement aux récepteurs de la surface cellulaire. Il est hautement immunogène et a une conformation épitopes qui induisent la production d'anticorps neutralisants spécifiques de type contre le virus.
L2	Protéine de capsid mineure; L2 contribue à la fixation du virion dans la cellule récepteur, favorisant son absorption, son transport vers le noyau et l'administration de virus ADN aux centres de réplication. En outre, E2 aide à l'empaquetage de l'ADN viral dans capsides.

III. Phylogénie des 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 (**Villiers et al., 2004**).

L'arbre phylogénétique présenté dans la figure ci-dessous repose sur la représentation graphique obtenue par des algorithmes de différence entre tout ou partie du génome des papillomavirus et illustre la très grande variété des papillomavirus humains et animaux et montre la distance phylogénétique entre les groupes HPV α et β ou γ , ainsi qu'entre les papillomavirus humains et animaux(**Figure11**).

BPV : bovine papillomavirus ; CRPV : Cotton tail Rabbit papillomavirus ; ROPV : rodent papillomavirus, COPV : canine papillomavirus, EEPV : Equine papillomavirus; DPV : Deer (cervidés) papillomavirus (**Alaine et al., 2010**).

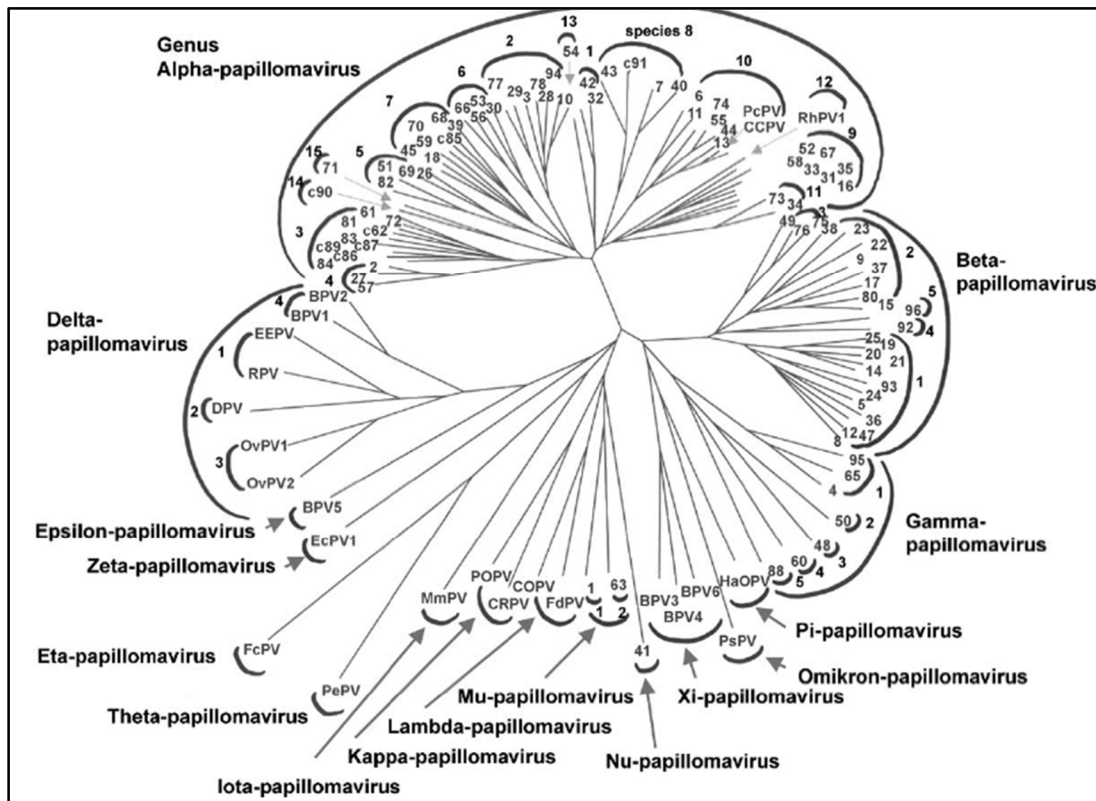


Figure 11: Arbre phylogénétique des papillomavirus (Vellier et al., 2004).

IV. Classification des HPV

La classification des HPV est basée sur la séquence nucléotidique de l'ORF codant pour la protéine de capsidie 11 (David, 2015).

a- Classification basée sur le tropisme :

On distingue habituellement les types HPV à tropisme cutané et ceux à tropisme muqueux

-Les HPV à tropisme muqueux appartiennent au genre *alpha-papillomavirus*.

- Les HPV à tropisme cutané appartiennent essentiellement aux genres *beta papillomavirus* et *gamma-papillomavirus* ainsi qu'aux genres *mu-papillomavirus* et *nu-papillomavirus* (Segondy, 2008).

b-Classification basée sur potentiel oncogène :

Cette répartition ne prend en considération que les HPV à tropisme muqueux, cette classification étant basée sur le risque de cancer du col de l'utérus associé à HPV (Segondy, 2008). Deux catégories de virus ont été identifié (Tableau 4).

- **Virus à haut risque :**

Douze types (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59), ont été classé cancérogène pour l'homme selon le Centre international de recherche sur le cancer (**Broton, 2018**).

Les plus réponsus sont les HPV« 16 et 18 », associés au développement de cancers anogénitaux incluant le cancer du col de l'utérus.

- **Virus à faible risque :**

Y compris le HPV 6 ou le HPV 11, provoquent généralement des maladies bénignes telles que les verrues génitales (**Broton, 2018**). Alors que d'autres types classés comme cancérigènes probables ou possibles sont rarement retrouvés dans de grandes séries de cancers ou sont associés à des facteurs supplémentaires, leur oncogénicité reste donc à préciser.

Tableau 4: Classification des HPV (**Segondy, 2008**).

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

Les HPV ano-génitaux non représentés dans le tableau sont considérés à risque indéterminé. (d'après Muñoz et al. [3, 4])

V. Transmission du HPV

Les infections à HPV sont le plus souvent transmises lors des contacts intimes peau à peau. Les rapports sexuels avec pénétration vaginale et anale sont propices à cette dissémination. D'autres modes de transmission sont décrits mais représentent des voies mineures de contamination.

1. Transmission sexuelle d'HPV

De nombreuses études ont montré que les rapports sexuels sont le premier mode de transmission du HPV par les organes génitaux, notamment en étudiant la transmission du condylome acuminé entre partenaires sexuels. Plus la charge virale HPV d'un partenaire est

élevée, plus le risque que l'autre partenaire ait le même statut HPV positif est élevé (**Gavion, 2010**).

2 Transmission non sexuelle par l'intermédiaire d'objets contaminés :

La raison en est que les capsides de ces virus nus sont très résistantes dans le milieu extérieur, à la congélation et à la dessiccation. Linge contaminé, bain avec un individu contaminé, sol contaminé des piscines sont autant de facteurs de propagation du papillomavirus. L'HPV génital peut être trouvé dans les poils pubiens et les sécrétions génitales. Ces infections externes peuvent être transférées au col de l'utérus, et alors l'infection est possible sans aucune pénétration (**Beaudin et al., 2014**).

3. Transmission materno-fœtales :

Les résultats de diverses études ont montré que l'HPV est présent dans la caduque et le syncytiotrophoblaste ou dans le liquide amniotique pendant l'avortement spontané et l'avortement précoce ou après l'amniocentèse, et il a été suspecté que l'HPV est transmis par le placenta ou la transmembrane. Après avoir observé des cas de papillomatose laryngée juvénile chez des enfants quelques mois après la naissance, le condylome acuminé se transmet de la mère à l'enfant lors de l'accouchement, et on sait que les HPV 6 et 11 sont les agents pathogènes responsables (**Gavion, 2010**).

4. Transmission sanguine :

L'infection par HPV est une infection locale des épithéliums cutanés muqueux siégeant au niveau des cellules basales sans passage sanguin. Il n'y a à priori ni virémie ni transmission sanguine (**Gavion, 2010**).

VI. Le Cycle viral de l' HPV

Après transmission, le papillomavirus pénètre dans les cellules épithéliales au niveau des lésions tissulaires ou des microtraumatismes. L'HPV infecte les cellules souches épithéliales présentes dans la couche basale. Ces cellules sont capables de s'auto-renouveler, ce qui est nécessaire pour maintenir les infections virales chroniques (**Figure12**).

Par conséquent, les cellules cibles du HPV sont les kératinocytes qui existent dans la couche basale de l'épithélium, la progression du cycle de réplication du virus et la différenciation des cellules souches de l'épithélium malpighien se déroulent simultanément.

De nouvelles particules virales sont synthétisées dans la couche supérieure et libérées lorsque la couche cornée superficielle de l'épiderme est retirée (Rouquille, 2009).

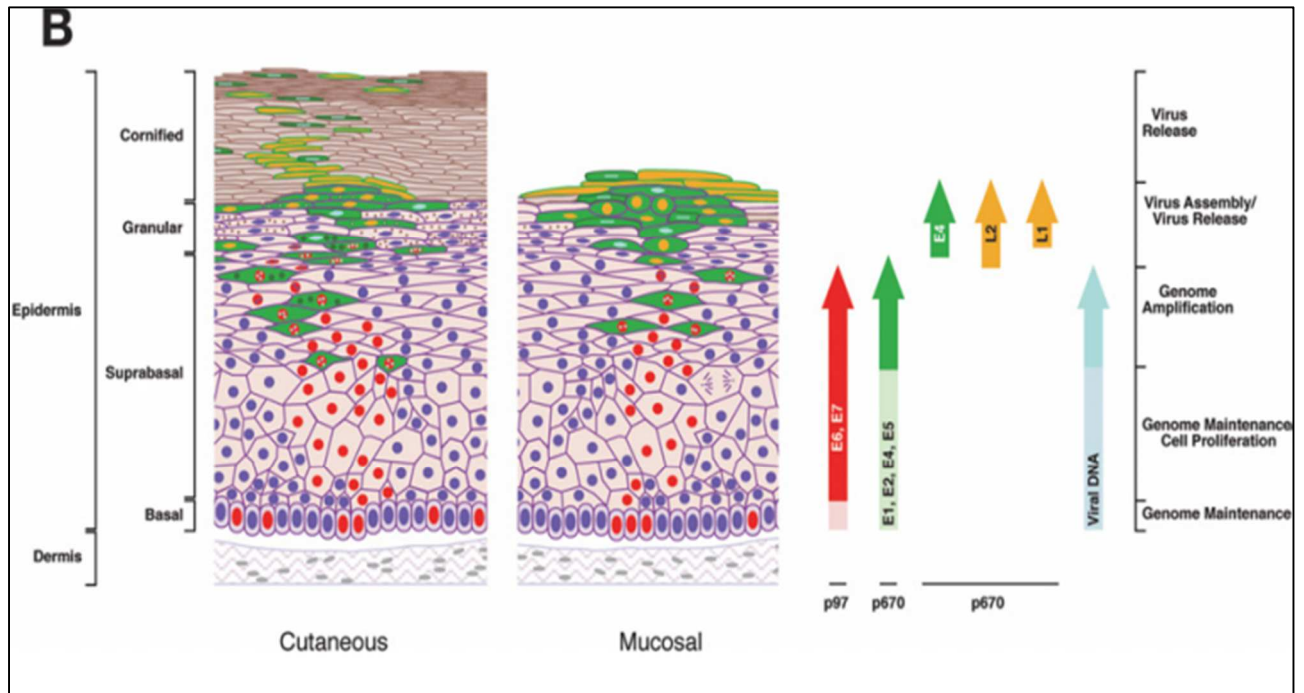


Figure 12: Organisation du cycle viral des HPV (Doorbar, 2006).

Le cycle viral comporte 3 phases :

1. Phase de maintenance :

Après l'infection, le virus maintient son génome sous la forme d'un épisode à faible nombre de copies dans les cellules basales des cellules épithéliales. Les protéines virales E1 et E2 sont exprimées pour maintenir l'ADN viral en tant qu'épisode et favoriser la séparation correcte du génome pendant la division cellulaire (Doorbar, 2005).

2. Phase de prolifération :

Les cellules infectées par le papillomavirus subiront une forte phase de prolifération induite par les protéines virales E6 et E7 lors de leur migration vers la couche basale de l'épithélium, de sorte que le processus de différenciation est retardé. Les protéines E6 et E7 sont des oncogènes viraux qui peuvent stimuler le processus de phase S du cycle cellulaire (Rouquille, 2009).

3. Phase d'amplification :

L'amplification des génomes viraux commence dans un sous-ensemble de cellules dans le compartiment prolifératif et nécessite l'expression de tous les produits géniques précoces viraux, y compris E4 et E5 des protéines virales nécessaires à la réplication.

Cette phase, étroitement dépendante du processus de différenciation des cellules épithéliales, ne se déroule que dans les couches les plus superficielles de l'épithélium (**Doorbar, 2005**).

4. Phase d'assemblage et libération des particules virales :

La dernière étape du cycle viral implique l'assemblage de nouvelles particules virales et leur libération dans le milieu extracellulaire. L'HPV code pour deux protéines structurales L1 et L2 exprimées dans les couches supérieures de l'épithélium ; la protéine L2 s'accumule et recrute la protéine L1 dans des structures subnucléaires. Les particules virales s'assemblent en une capsidie composée de 360 protéines L1 et 12 protéines L2, qui contiennent le génome viral.

La libération des virions néoformés se produit par l'excrétion naturelle des kératinocytes de la couche cornée épithéliale. La protéine E4 favorise la libération de particules virales en détruisant l'organisation du réseau de kératine et en modifiant la formation du stratum corneum (SC) (**Mollet, 2018**).

VII. Le mécanisme de la cancérogenèse

L'un des événements 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, 2006**).

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 du col de l'utérus. Il a été démontré que les kératinocytes cervicaux contenant des formes intégrées de HPV apparaîtront après la réduction de l'expression d'E2. La perte d'expression épisomique d'E2 associée à l'activation endogène des antigènes viraux

est accélérée par l'interféron β exogène. Il provoque la surexpression de deux oncogènes, E6 et E7, dans les cellules qui contiennent des formes intégrées du génome.

De plus, l'expression non régulée des deux oncoprotéines peut entraîner une instabilité du nombre ou de la structure des chromosomes. Cela peut augmenter l'accumulation de changements cellulaires ou épigénétiques. Ces changements conduisent à l'activation des oncogènes et à la suppression des gènes suppresseurs de tumeurs (**Figure13**).

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 (**Boulade, 2009**).

Les mécanismes d'action des oncoprotéines E6 et E7 dans la transformation des cellules infectées sont détaillé dans la figure suivante :

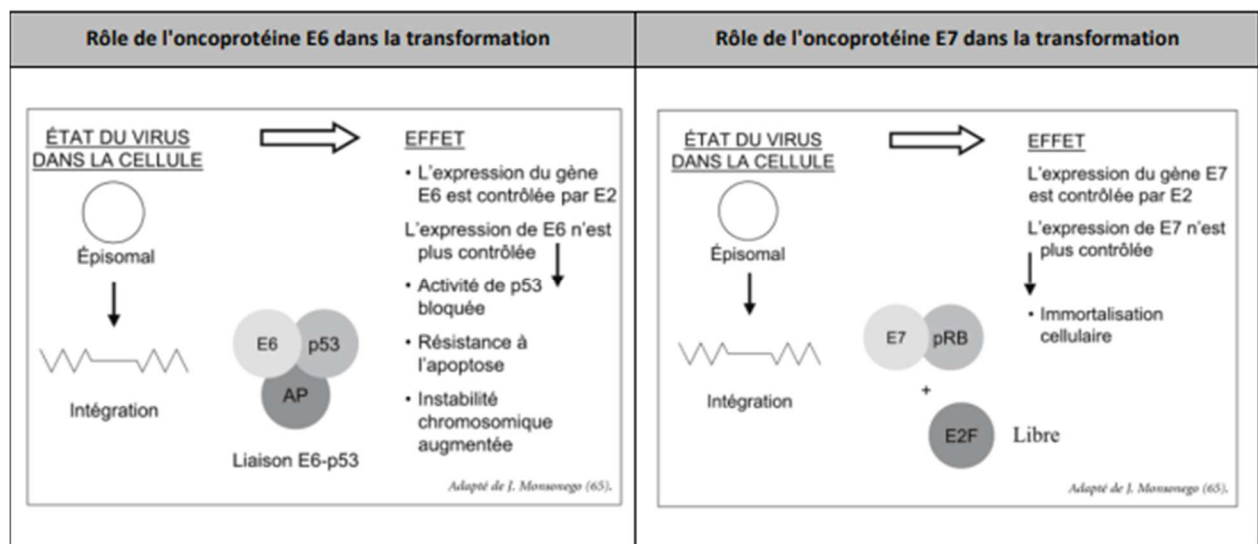


Figure 13: Rôle d'E6 et E7 dans le processus cancérisation suite à l'intégration de l'ADN viral des HPV a haute potentiel oncogène (**Baudin, 2015**).

VIII. Réponse immunitaire aux infections à HPV

Au cours du cycle viral, les virus pénètrent la faveur d'une brèche de l'épithélium, dans les keratinocytes basaux des épithéliums malpighiens kératinisés ou non, grâce à des récepteurs plus ou moins bien identifiés selon les types (héparanes sulfates pour HPV 16...) et sont libères par des cellules desquamatives.

Ces virus apparaissent donc comme peu exposes au système immunitaire dirige contre les antigènes viraux. Néanmoins l'organisme développe une réponse immunitaire spécifique

capable de s'opposer à la pénétration du virus dans la cellule et à sa persistance en réponse à l'infection du tractus génital par les HPV (**Figure 14**).

a. Immunité à médiation cellulaire

Elle Joue un rôle important dans le contrôle de l'infection HPV et des tumeurs liées au HPV Les lymphocytes CD4 auxiliaires (ou helper: Th) et les lymphocytes CD8 (cytotoxiques : CTL) jouent un rôle dans le contrôle de l'infection au HPV (**Felix, 2008**).

La stimulation du système immunitaire des lymphocytes T, initialement naïfs des HPV, doit impliquer la présentation d'antigènes viraux aux lymphocytes T par l'intermédiaire de cellules présentatrices d'antigène (CPA). La CPA présente ces antigènes aux lymphocytes T CD4 et aux lymphocytes T CD8. Les lymphocytes T sont ainsi stimulés, car la circulation sanguine migre vers les cellules épithéliales infectées et détruit les kératinocytes infectés selon 2 méthodes:

-Soit par la mise en place précoce d'une réponse immunitaire auxiliaire (CD4) grâce aux lymphocytes T CD4 qui jouent un rôle important dans la clairance du virus. Ces lymphocytes CD4 anti-HPV sont initialement dirigés contre les protéines précoces E2 et E6 (**Figure 14**).

-Soit par cytotoxicité directe grâce aux lymphocytes T CD8 cytotoxiques qui sont les effecteurs antiviraux majeurs dans l'élimination des cellules infectées. Ils sont dirigés contre les protéines E6 et E7 (**Park et al., 2007 ; Monsonego, 2007**).

b. Immunité humorale:

La réponse humorale se traduit par la prolifération et la différenciation des lymphocytes B ainsi qu'une synthèse locale d'immunoglobulines et une transsudation d'immunoglobulines depuis le plasma, permettant de retrouver *in situ* de fortes concentrations d'IgG et de faibles concentrations d'IgA-S (IgA sécrétoires) ainsi que de grandes quantités d'IL10 respectivement dirigés contre les épitopes conformationnels portés par les protéines de capsid L1 et L2 du virus HPV. Elle serait responsable de l'inactivation des particules virales ainsi que la prévention des réinfections des sites muqueux (**Sow, 2018 ;Rouquille, 2009**).

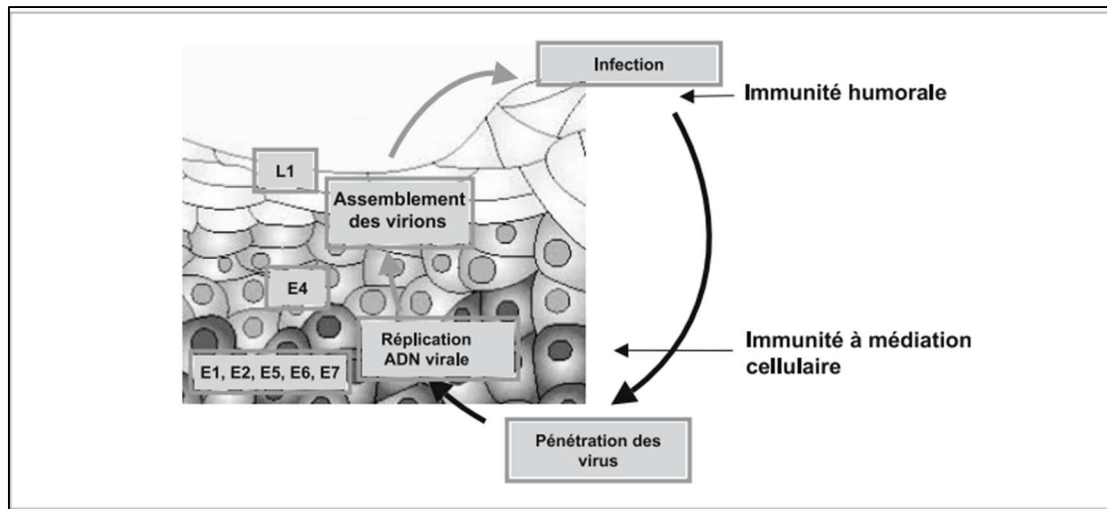


Figure 14: Réponse immunes aux HPV (Monsonogo, 2007).

a. HPV et échappement au système immunitaire

L'HPV a la capacité de masquer sa présence au système immunitaire, grâce à un large éventail de propriétés :

- La délétion du stade de virémie et la formation de particules virales uniquement au niveau des cellules épithéliales différenciées les plus externes réduit fortement l'exposition du virus au système immunitaire de l'hôte. De plus, comme le cycle du virus HPV est non lytique, il n'y a pas ou très peu de libération de cytokines pro-inflammatoires au site d'infection, et il n'y a presque pas de migration et d'activation des cellules présentatrices d'antigène (CPA).
- l'HPV présent dans les cellules tumorales peut réduire l'expression des molécules du CMH de classe I. Ce mécanisme peut limiter le nombre de peptides viraux couplés aux molécules du CMH de classe I exposés à la surface cellulaire, rendant plus difficile pour les lymphocytes T de reconnaître les cellules infectées (Roucin et al., 2009).
- les HPV à haut risque peut également réduire l'expression des gènes codant pour la synthèse de l'interféron α qui est une cytokine sécrétée lors d'une infection virale et possède des propriétés immunostimulantes, anti-virales, anti-angiogéniques et anti-prolifératives. De plus, il a été démontré que les oncoprotéines E6 et E7 interagissent directement avec les composés impliqués dans les voies de signalisation médiées par l'interféron (Roucin et al., 2009).

-Les oncoprotéines E6 et E7 réduisent la production de certaines cytokines et chimiokines (telles que les molécules IL-8, IL-18 ou MCP-1), qui sont impliquées dans le recrutement des cellules immunitaires. L'E6 réduit également l'expression des molécules d'adhésion (comme la E-cadhérine) à la surface des kératinocytes, limitant ainsi leur interaction avec les cellules présentatrices d'antigènes (**Roucin et al., 2009**).

CHAPITRE III

CANCER DU COL DE L'UTERUS

I. Définition du 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 l'apoptose (OMS, 2006).

Le cancer du col de l'utérus s'appelle en terminologie médicale « épithélioma », provient de l'épithélium, et « -oma » pour signaler une forme de cancer.

C'est une maladie des cellules du col de l'utérus, qui est la partie la plus basse et la plus étroite de l'utérus. Ce cancer se développe à partir de cellules initialement normales qui se transforment et prolifèrent dans un état anarchique, formant des masses appelées tumeurs malignes. Au fil du temps, si elle n'est pas traitée, la tumeur se développera et se propagera aux tissus ou organes voisins. Les cellules cancéreuses peuvent se répandre et métastaser vers d'autres tissus ou organes, où de nouvelles tumeurs appelées métastases se forment (Anonyme, 2010).

II. Epidémiologie du cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus reste le quatrième cancer la plus fréquente chez les femmes dans le monde, avec 570 000 nouveaux cas en 2018 et environ 311 000 décès. Les prévisions indiquent que si les services de santé ne sont pas étendus. De toute urgence, d'ici 2040, ce nombre atteindra près de 460 000 décès, soit une augmentation de près de 50 % par rapport à 2018 (OMS, 2019).

En Algérie, l'incidence standardisée du cancer du col est estimée à 2/105 en 1950, était largement sous-estimée avant les années soixante. Ces chiffres ont doublé dans les années 70 et n'ont augmenté de manière significative que dans les années 90 (12,6 / 105). En 2007, le taux d'incidence standardisé du cancer du col de l'utérus en Algérie était de 15,6/105 (le Maroc était de 13,2/105, la Tunisie était de 6,8/105) (Fritih, 2010).

En 2008 l'Algérie est classée troisième parmi les pays Arabes en terme de prévalence de ce type de cancer.

III. Histoire naturelle du cancer du col

L'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus comporte plusieurs lésions histologiques précancéreuses ou dysplasies (les néoplasies cervicales intra-épithéliales ou

CIN). Certaines sont des stades facultatifs (CIN 1 et CIN 2) et d'autres des étapes nécessaires (CIN 3) à l'apparition d'un cancer invasif (INC, 2007).

L'infection persistante de la muqueuse cervicale par un papillomavirus humain (HPV) constitue une condition nécessaire au développement du cancer du col utérin et de ses lésions précancéreuses. L'intégration du génome viral dans le génome cellulaire intervient dans les premières phases de l'évolution vers un cancer (Balduf, 2013).

Le génome viral est retrouvé dans plus de 80 % des CIN2 et CIN3 (Figure 15)

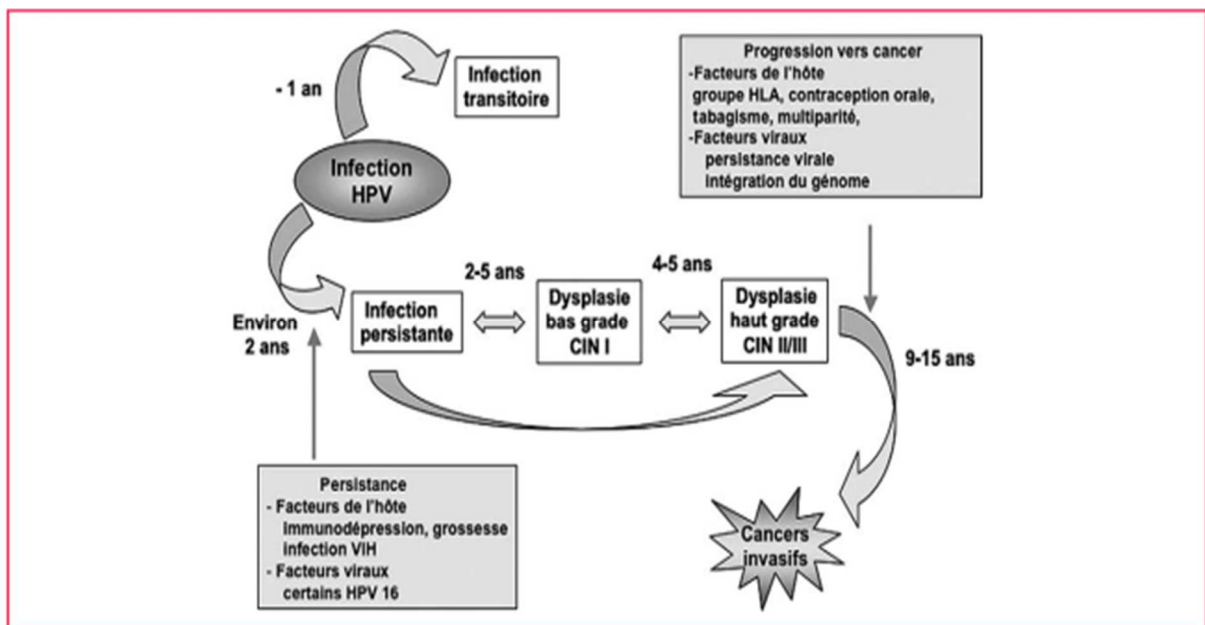


Figure 15: Histoire naturelle du cancer du col de l'utérus (Hantz et al., 2006).

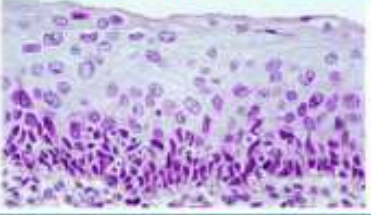
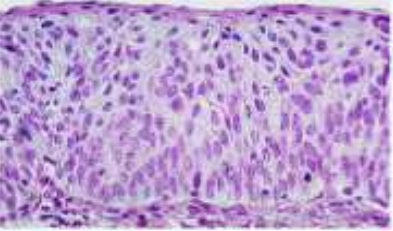
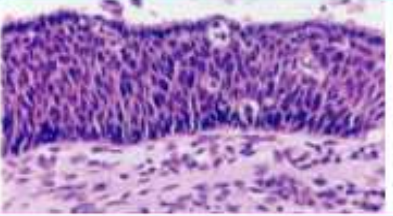
On peut caractériser les lésions d'après une classification histologique ou cytologique

1-Classification selon Richart

Richart a introduit le terme de néoplasie intra épithéliale cervicale (CIN) en 1968 avec trois grades, de 1 à 3, selon la sévérité des lésions. La correspondance entre les deux classifications est facilement établie (Tableau 5).

La CIN 1 correspond à la dysplasie légère et la CIN 2 à la dysplasie modérée. La CIN 3 regroupe à la fois la dysplasie sévère et le carcinome in situ (Tranbaloc, 2008).

Tableau 5: Classification des CIN selon Richart.

LESION	CIN	HISTOLOGIE
Dysplasie légère (avec koïlocytose)	CIN1	
Dysplasie modérée	CIN2	
Dysplasie sévère Carcinome <i>in situ</i>	CIN3	

2-Classification selon Bethesda

La classification cytologique de Bethesda propose quant à elle deux groupes pathologiques (tableau6) :

- la lésion malpighienne intra épithéliale de bas grade (LSIL) regroupant infection à papillomavirus humain HPV et CIN 1).
- la lésion malpighienne intra épithéliale de haut grade (HSIL), correspondant à la CIN 2 et à la CIN 3 (Tranbaloc, 2008).

Cette classification, dédiée initialement à la cytologie, ensuite été proposée pour l'histologie

Tableau 6: Classification Bethesda pour les lésions malpighiennes.

CATEGORIE	SIGNIFICATION	TRADUCTION
NILM	Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy	Absence de lésion
ASC-US	Atypical Squamous cells of unknown significance	Présence de cellules épidermoïdes atypiques de signification indéterminée
ASCH	Atypical Squamous Cells – cannot exclude HSIL	Présence de cellules épidermoïdes atypiques ne permettant pas d'exclure une lésion intra-épithéliale épidermoïde de haut grade
LSIL	Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions	Mise en évidence d'une lésion intra-épithéliale épidermoïde de bas grade
HSIL	High-grade Squamous Intraepithelial Lesions	Mise en évidence d'une lésion intra-épithéliale épidermoïde de haut grade ou cancer invasif
Carcinome	Carcinoma	Carcinome épidermoïde

IV. Types et stadification du cancer du col :

1. Les différents types du cancer du col

Histologiquement il existe trois types de lésions néoplasiques qui peuvent être observées au niveau du col :

- **Les carcinomes épidermoïdes** : se développent à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol, il rassemble 80 à 90% des cancers du col de l'utérus (**Duport, 2008**).
- **Les adénocarcinomes** : prennent naissance dans les cellules glandulaires de l'endocol avec 10% à 20% des cancers (**Duport, 2008**).

Les autres formes histologiques comme les sarcomes, les mélanomes, les cancers à cellules claires, sont rares.

1.1. Carcinome épidermoïdes : Ce développe à partir de l'exocol

1-1-a) Carcinome in situ

Pour les carcinomes épidermoïdes in situ du col utérin, l'épithélium est désorganisé sur toute sa hauteur dans la zone de jonction. Les cellules malignes occupent l'épithélium sur une certaine surface mais ne franchissent pas la membrane basale, une augmentation significative du nombre de cancers in situ chez les femmes de moins de 40 ans a été mise en évidence dans les pays où le dépistage est organisé, 85% des cas sont détectés chez des femmes de moins de 45 ans (**Echafi, 2019**).

1-1-b) Carcinome micro invasif

Dans le carcinome micro-invasif, l'épithélium néoplasique de surface infiltre le chorion en un ou plusieurs endroits, sur une profondeur inférieure ou égale à 3 mm, mesurée à partir de la membrane basale.

Le carcinome épidermoïde micro-invasif touche essentiellement la femme jeune, d'âge moyen de 35 ans, en période d'activité génitale (**Echafi, 2019**).

1-1-c) Carcinome invasif

Il représente l'immense majorité des cas (85-90%). Les lésions débutantes peuvent se présenter sous forme d'une induration focale, d'une lésion ulcérée ou en relief. Les lésions se développent dans la quasi-totalité des cas sur une zone de transformation et s'étendent de façon variable sur le reste de la surface exo cervicale.

Ce carcinome tend à reproduire un épithélium malpighien et montre parfois une kératinisation. Actuellement, on retient essentiellement deux formes : kératinisante et non kératinisante.

En effet, la forme à petites cellules recouvre au moins partiellement les carcinomes à différenciation neuroendocrine (**Echafi, 2019**).

1-2 Adénocarcinome : Ce type de cancer se développe à partir de l'endocol

1-2-a) Adénocarcinome in situ

L'adénocarcinome in situ du col utérin, décrit pour la première fois par Friedell et McKay en 1953 représente la lésion précurseur de l'adénocarcinome infiltrant du col (**Tranbaloc, 2001**).

C'est une lésion maligne non invasive du col utérin en relation avec la transformation des cellules glandulaires, sous l'influence d'une infection persistante et transformante par un HPV à haut risque (**Vandenbroucke et al., 2012**).

Par analogie avec les lésions malpighiennes, on a décrit des dysplasies glandulaires et des néoplasies glandulaires intra épithéliales (CIGN) de grade I et II, la CIGN III répondant à l'adénocarcinome *in situ* (**Tranbaloc, 2001**).

1- 2-b) Adénocarcinome micro invasif

L'adénocarcinome micro-invasif est défini par une infiltration du stroma.

La distinction entre adénocarcinome in situ et adénocarcinome micro-invasif est alors très difficile. L'origine, la profondeur et le degré d'infiltration sont également très difficiles à apprécier. Selon WEBB les facteurs pronostiques sont: la taille tumorale, le degré d'invasion, l'atteinte ganglionnaire et le type de chirurgie proposée (El aajri, 2006).

1- 2-c) Adénocarcinome invasif

Depuis quelques années, la prévalence des adénocarcinomes infiltrant du col semble augmentée surtout chez la femme jeune de moins de 35 ans. Il représente environ 5 à 25% des carcinomes du col. L'adénocarcinome naît au dépend de l'épithélium de revêtement endocervical, il est précédé d'atypies glandulaires qui constituent les lésions pré-invasives. L'adénocarcinome peut avoir plusieurs aspects morphologiques : exophytique, en barillet, plat glandulaire, non visible (El aajri, 2006).

2) Stadification du cancer du col invasif

La stadification décrit ou classe un cancer en fonction de la quantité de cancer présente dans le corps et de son emplacement lors du diagnostic initial. C'est ce qu'on appelle souvent l'étendue du cancer.

Le système de stadification le plus fréquemment employé pour le cancer du col de l'utérus est la classification de la FIGO (tableau7). Dans le cas du cancer du col de l'utérus, il y a 4 stades (Anonyme, 2021).

Tableau 7: Classification 2018 du cancer du col de l'utérus selon la Fédération internationale de gynécologie obstétrique (FIGO).

Stades	Critères
<i>Stades I</i>	Tumeur limitée au col de l'utérus
IA	Carcinome invasif ne pouvant être diagnostiqué que par la microscopie (non visible cliniquement ou en imagerie), dont la profondeur d'invasion est inférieure à 5 mm
IA1	Profondeur d'invasion du stroma inférieure à 3 mm
IA2	Profondeur d'invasion du stroma supérieure ou égale à 3 et inférieure à 5 mm
IB	Lésion reconnaissable cliniquement, limitée au col ou lésion préclinique supérieure au stade IA
IB1	Profondeur d'invasion du stroma supérieure ou égale à 5 mm et plus grand diamètre tumoral inférieur à 2 cm
IB2	Plus grand diamètre tumoral supérieur ou égal à 2 cm mais inférieur à 4 cm
IB3	Plus grand diamètre tumoral supérieur ou égal à 4 cm
<i>Stades II</i>	Extension au-delà du col utérin, n'atteignant pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin
IIA	Envahissement des deux tiers supérieurs du vagin sans atteinte paramétriale
IIA1	Plus grand diamètre tumoral inférieur à 4 cm
IIA2	Plus grand diamètre tumoral supérieur ou égal à 4 cm
IIB	Envahissement paramétrial sans atteinte de la paroi pelvienne
<i>Stades III</i>	Extension jusqu'à la paroi pelvienne et/ou atteignant le tiers inférieur du vagin et/ou sténose urétérale/hydronéphrose/rein muet et/ou envahissement ganglionnaire pelvien et/ou para-aortique
IIIA	Atteinte du tiers inférieur du vagin, sans atteinte de la paroi pelvienne
IIIB	Atteinte de la paroi pelvienne et/ou sténose urétérale/hydronéphrose/rein muet
IIIC	Métastases ganglionnaires pelviennes et/ou para-aortiques
IIIC1	Métastases ganglionnaires pelviennes
IIIC2	Métastases ganglionnaires para-aortiques
<i>Stades IV</i>	Extension à la vessie, au rectum ou métastases à distance
IVA	Envahissement de la muqueuse vésicale ou rectale
IVB	Métastases à distance (y compris adénopathies inguinales ou au-dessus des veines rénales)

V. Les facteurs du risque du cancer du col

Parmi les véritables facteurs de risque de cancer du col de l'utérus, on considère « L'insuffisance de suivi gynécologique ».

En effet, l'HPV; détecté dans plus de 99% de ces cancers ; a été décrit comme un facteur pathogène nécessaire mais insuffisant pour le développement du cancer du col de l'utérus. Plusieurs autres facteurs contribuent à l'infection au HPV, notamment l'âge (fréquence maximale entre 25 et 29 ans), l'hôte et l'HPV infectant. Dans 90 % des cas d'adolescentes et seulement 40 à 60 % des cas de femmes adultes, une résolution spontanée est observée dans les 3 ans suivant l'infection. Si l'infection persiste, elle peut progresser et provoquer des lésions cancéreuses (**Mahcene et Nouri, 2016**). Il existe d'autres cofacteurs qui peuvent affecter l'incidence de ce cancer.

1-Facteurs d'hôtes

- **Comportement sexuel**

Le jeune âge 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**).

- **Statut immunitaire**

Les femmes dont le système immunitaire est affaibli sont plus susceptibles d'être infectées par l'HPV, ce qui peut être dû à un traitement immunosuppresseur (en cas de transplantation ou de lupus) ou à cause du VIH (virus de l'immunodéficience humaine). Dans ces cas, le cancer invasif du col progresse plus rapidement (**Denny et al., 2012**).

- **La multiparité :**

Il a été décrit que le risque de développer un carcinome épidermoïdes cervical est augmenté chez les femmes qui ont eu plus de 7 grossesses complètes. De même, être jeune lors de la première grossesse est un facteur de risque (**Hinkula et al., 2004**).

2-Facteurs exogènes

- **Le tabagisme**

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

- **La nutrition**

Récemment, des facteurs nutritionnels ont également été mentionnés. Il semble que des concentrations plasmatiques élevées d'homocystéine (marqueurs de carence en vitamine B6, B12 et folate, en l'absence de tout déficit enzymatique) semblent être impliquées. Une carence en vitamine A peut également favoriser le développement de lésions intraépithéliales. En revanche, les fruits et légumes riches en certains nutriments comme la vitamine C, l'acide folique ou les caroténoïdes ont un effet protecteur sur le cancer du col de l'utérus et favorisent la régression des lésions de bas grade (**Rouquille, 2009**).

- **Cofacteur 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*, *l'Epstein-Barr virus (EBV)* ou encore *Chlamydiae Trachomatis* favorise le développement du cancer du col de l'utérus (Koskela et al., 2000).

- **Contraceptifs oraux**

L'utilisation au long cours (plus de 5 ans) des oestroprogestatifs par des femmes présentant une infection à HPV persistante constitue un facteur favorisant l'apparition d'un cancer du col. Ils pensent actuellement que ce risque est multiplié par un facteur pouvant aller jusqu'à deux (OMS, 2007).

VI. Les symptômes du cancer du col

Le cancer du col de l'utérus dans ces premiers stades ou lorsqu'il s'agit d'un état précancéreux, peut se développer sans qu'aucun signe ou symptôme ne se manifeste

Pourquoi il est d'autant plus important pour les femmes sexuellement actives de passer un test Pap et un examen pelvien tous les 1 à 3ans (Anonyme,2010).

Les signes et les symptômes comprennent :

- Saignements vaginaux anormaux.
- Saignements ou pertes légères entre les menstruations.
- Saignements après un rapport sexuel.
- Menstruations plus longues et plus abondant qu'avant.
- Saignements vaginaux après la ménopause.
- Ecoulements vaginaux plus abondants que l'habitude.
- Douleurs au bassin ou au bas du dos.
- Douleurs durant un rapport sexuel.

VII. Dépistage et recommandations :

Comme, dans la plupart des pays en développement, le dépistage du cancer du col de l'utérus est réduit au minimum voire inexistant, les occasions de diagnostiquer des lésions précancéreuses sont rares (Zvavahera, 2001). Le FCV reste l'examen de première intention pour le dépistage du cancer du col utérin avant la colposcopie et la biopsie (El Gnaoui et al., 2019).

Il est recommandé de réaliser le premier frottis à l'âge de 25 ans et le second au bout d'un an. Si aucune anomalie n'est décelée après ces deux frottis normaux, le rythme recommandé est de faire un frottis tous les trois ans (Anonyme, 2020).

Dès 65 ans, le risque de cancer du col de l'utérus diminue, ce qui permet d'arrêter le dépistage après cet âge (INCA, 2013). Selon l'Organisation mondiale de la santé, le dépistage a été arrêté après 65 ans lorsqu'il n'y avait aucune anomalie dans les deux derniers frottis (OMS, 2002).

VIII. Diagnostique

En général, le processus de diagnostic du cancer du col de l'utérus débute lorsque le résultat d'un test dépistage présente une anomalie, une série d'examens est nécessaire pour explorer et en déterminer le stade de la maladie, le tableau suivant les démontre.

Tableau 8: Les examens du bilan diagnostique du cancer du col (INCA, 2011).

Examen	Description	Objectif
Examen clinique	L'examen clinique est réalisé lors d'une consultation qui comprend tout d'abord un entretien avec la patiente. L'examen clinique repose sur un examen gynécologique (examen au spéculum et toucher vaginal), un examen du rectum (toucher rectal) et un examen de l'abdomen et des aires ganglionnaires.	Décélérer des signes visibles et « palpables » d'un cancer du col de l'utérus et de son extension éventuelle aux organes voisins (vagin, rectum) et aux ganglions.

Frottis cervico-utérin	Prélèvement de cellules par grattage de la surface du col de l'utérus à l'aide d'une spatule ou d'une petite brosse.	Analyser l'aspect des cellules de la muqueuse cervicale et déceler d'éventuelles modifications qui peuvent être signe de lésions précancéreuses, susceptibles d'évoluer en cancer si elles ne sont pas traitées.
Colposcopie	Examen qui consiste à observer le vagin et le col de l'utérus à l'aide d'un spéculum et d'une loupe binoculaire.	Pratiqué le plus souvent suite à un frottis anormal, cet examen permet de déceler des lésions précancéreuses ou un cancer débutant en repérant des zones d'aspect anormal. Il est alors complété par une biopsie.
Biopsie	Prélèvement d'un échantillon de tissu. Les biopsies cervicales sont réalisées directement si la lésion est bien visible ou à l'aide d'un colposcope, notamment si la lésion est de petite taille ou le frottis anormal.	Analyser des échantillons de tissus apparemment anormaux afin de déterminer s'ils sont de nature cancéreuse ou non.
Examen anatomopathologique	Examen de tissus ou de cellules prélevés lors d'un frottis ou d'une biopsie ou retirés lors d'une chirurgie (pièce de conisation, pièce opératoire). Cet examen est réalisé au microscope par un pathologiste.	C'est l'examen indispensable pour confirmer le diagnostic de cancer. Réalisé sur la biopsie, il permet d'établir le diagnostic et de déterminer les caractéristiques du tissu cancéreux (type histologique). Réalisé sur la pièce opératoire, donc après la chirurgie, il permet de définir le stade du cancer.
Analyses de sang	<ul style="list-style-type: none"> • Mesure de la qualité et de la quantité des différentes cellules sanguines (on parle de numération formule sanguine ou d'hémoграмme). • Mesure de la composition biochimique du sang afin de contrôler le fonctionnement du foie et des reins (bilan hépatique et rénal). • Dosage du marqueur tumoral SCC (squamous cell carcinoma) dans le cas des cancers épidermoïdes. 	Ces analyses fournissent des renseignements sur l'état de santé général de la patiente. Elles permettent également de détecter une éventuelle contre-indication à l'un des traitements du cancer, notamment à certaines chimiothérapies. Le dosage du marqueur tumoral SCC lors du diagnostic peut être utile pour le suivi ultérieur.

IRM pelvienne	Examen qui consiste à créer des images en coupes des organes, tissus, os et vaisseaux sanguins, grâce à des ondes radioélectriques et un champ magnétique. Un ordinateur assemble ces images en clichés en trois dimensions (3D).	C'est l'examen d'imagerie de référence. L'IRM permet d'estimer la taille de la tumeur et d'évaluer son extension locale dans le pelvis (extension dans l'utérus, au-delà de l'utérus, dans les ganglions).
----------------------	---	--

IX. Prévention et traitement

1. Prévention

Plusieurs moyens de prévention du cancer du col utérin existent. On connaît que l'HPV est un virus courant qui se transmet par contact rapproché, notamment lors d'un contact sexuel pénétrant ou non. Toutes fois des changements de comportement sexuel comme l'utilisation de préservatifs, retard de l'âge des premiers rapports offrent une certaine protection contre les infections à HPV (OMS, 2007).

➤ La vaccination

La vaccination contre les sous-types 16 et 18 du VPH a le potentiel de prévenir jusqu'à 70 % des cancers invasifs du col utérin de par le monde. Un vaccin bivalent (16, 18) et un vaccin quadrivalent (6, 11, 16, 18) sont actuellement disponibles sur le marché (Elit et al., 2011).

Gradasil® (Sanofi, Lyon France) est un vaccin quadrivalent contre les géotypes d'HPV 6, 11, 16 et 18 produit dans des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) (JingLi et al., 2010).

Cervarix® (Glaxo Smithkline, Rixensart, Belgique) est un vaccin bivalent contre les HPV16 et 18 produit dans des cellules d'insecte (*Trichoplusiani*) (CSHP, 2007 ; Monsonego et al., 2013).

Les deux vaccins ont montré une efficacité supérieure à 90% avec un recul de cinq ans sur la prévention des infections persistants (Riethmuller et Brun, 2010).

2-Traitement**2-1. Méthodes de traitement des lésions cervicales****2-1.1. Traitements destructeurs**

Les méthodes destructrices visent à la destruction de la lésion sous l'effet d'un agent physique ou chimique, par un effet de bruleur ces traitements sont plus faciles à mettre en œuvre que les exérèses à un moindre cout. Il ne nécessite pas d'hospitalisation (**Rimailho, 2007**).

La destruction de la lésion peut être obtenue par :

- **Cryothérapie**

Cette 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 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**).

- **Vaporisation laser**

La vaporisation laser du col est une intervention qui permet de détruire les tissus de la surface externe du col de l'utérus, grâce à un faisceau laser, dont la puissance utilisée varie entre 10 à 20 Watts, le laser utilisé est le laser Co₂ (**Berocal, 2021**). L'intervention est réalisée sans anesthésie ou très rarement sous anesthésie générale, sous anesthésie loco-régionale (**Gauthier, 2012**).

2-1.2 traitements chirurgicaux

La prise en charge des patientes porteuses des lésions précancéreuses peut être aussi par un traitement chirurgical.

- **Électro-résection**

L'exérèse des lésions était alors effectuée en l'anse diathermique en plusieurs fragments avec un bistouri électrique de première génération. Cette technique permettait

d’améliorer le diagnostic des lésions par une évaluation plus complète qu’avec une simple biopsie, sans objectif thérapeutique (**Rimailho, 2007**).

- **Conisation**

Elle consiste à réséquer une partie du col de l’utérus dont la base est exocervicale passant au large de la lésion et le sommet endocervical passant à distance de la jonction pavimento-cylindrique par bistouri à manche allongé froid ou un laser pour effectuer des analyses plus poussées sur les tissus anormaux. Le fragment prélevé se présente sous la forme d’un cône (**Reinaud, 2018 ; Rimailho, 2007**).

2-2 Méthodes de traitements du cancer invasif

Les traitements des cancers du col utérin est principalement chirurgical. L’objectif est l’exérèse de la tumeur et d’éviter le développement d’un cancer invasif.

Il existe trois types de traitements du cancer invasif ; la chirurgie, la radiothérapie (radiothérapie externe et curiethérapie) et la chimiothérapie. Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres en fonction de l’étendue du cancer (**Tableau9**).

Tableau 9: Les traitements possibles en fonction de l’étendue du cancer (**INCA, 2011**).

Stade du cancer	Traitement
<p>La tumeur est limitée au col de l’utérus et de petite taille (invisible à l’œil nu, observable uniquement au microscope</p>	<p>Après examen du fragment de col retiré par conisation ayant permis de porter le diagnostic, deux options sont possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> une surveillance simple si les marges du fragment retiré sont saines, autrement dit si la totalité de la tumeur a été enlevée lors de la conisation, et si la patiente souhaite conserver son utérus ; une chirurgie, dans le cas contraire. <p>Elle consiste à retirer l’utérus (hystérectomie) et, parfois, les paramètres et les ganglions lymphatiques du pelvis.</p> <p>Une chirurgie dite conservatrice peut être proposée, dans certains cas, pour préserver l’utérus et permettre une grossesse ultérieure. Le chirurgien ne retire alors que le col de l’utérus (trachélectomie), ainsi que les ganglions lymphatiques pelviens.</p> <p>Si les ganglions pelviens sont envahis par des cellules cancéreuses, une radiochimiothérapie concomitante est réalisée en complément.</p>

<p>La tumeur est limitée au col de l'utérus et directement visible à l'œil nu lors de l'examen gynécologique, mais de taille inférieure à 4 centimètres</p>	<p>Les trois options sont la chirurgie, la radiochirurgie et la radiothérapie. La chirurgie consiste le plus souvent à retirer l'utérus, le tiers supérieur du vagin et les paramètres (colpo-hystérectomie élargie) ainsi que les ovaires et les ganglions lymphatiques pelviens. Parfois, en fonction des caractéristiques de la tumeur, une chirurgie conservatrice peut être proposée. La radiochirurgie repose sur une curiethérapie suivie d'une colpo-hystérectomie élargie. Une radiothérapie qui associe une radiothérapie externe et une curiethérapie peut être proposée en cas de contre-indication à la chirurgie. Suite à une chirurgie ou une radiochirurgie, si les ganglions pelviens ou les marges de la pièce opératoire contiennent des cellules cancéreuses, une radiochimiothérapie concomitante est réalisée en complément..</p>
<p>La tumeur est limitée au col de l'utérus et de taille supérieure à 4 centimètres ou elle s'est propagée au-delà du col (vagin, paramètres, vessie, rectum).</p>	<p>Le traitement de référence est la radio chimiothérapie concomitante. Elle associe une radiothérapie externe, une chimiothérapie et une curiethérapie. Avant ce traitement, une recherche est effectuée pour déterminer si les ganglions, en particulier ceux de la région lombo-aortique, sont envahis par des cellules cancéreuses. L'objectif est de déterminer précisément la région à irradier (pelvis seul ou pelvis et région lombo-aortique). Cette étude des ganglions se fait à partir des examens d'imagerie et/ou à partir d'une chirurgie qui consiste à retirer les ganglions pelviens et/ou lombo-aortiques (lymphadénectomie pelvienne et/ou lombo-aortique). Si un traitement par radio chimiothérapie n'est pas réalisable, une radiothérapie seule peut être proposée. Parfois, une chirurgie de l'utérus (voire plus étendue) peut être réalisée en complément de la radio chimiothérapie concomitante.</p>
<p>Le cancer a envahi des organes éloignés, sous la forme d'une ou plusieurs métastases.</p>	<p>Le traitement repose sur une chimiothérapie et/ou une radiothérapie (le plus souvent externe).</p>

Partie

Expérimentale

Résultat et discussion

1- Objectif d'étude

Notre étude rétrospective a consisté à recensé des cas du cancer du col enregistrés au sein du CHU TIZI-OUZOU. Elle a également déterminé les principaux facteurs étiologiques dans la genèse des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin.

2- Lieu de l'étude

Cette étude a été réalisée au niveau du CHU « BELLOUA » de la wilaya de Tizi-Ouzou au niveau des services : Gynécologie dirigé par le Professeur **ABROUS**, et le service oncologie dirigé par le Docteur **AMMOUR**.

3- Matériels et Méthodes :

97 dossiers ont fait l'objet de cette étude concernant le cancer du col.

Les patientes étaient prises en charge durant une période de 3 ans et 5 mois allant du 1^{er} Janvier 2018 au 31 Mai 2021 aux niveaux de ces deux services.

Les informations sont recueillies dans des dossiers, chaque dossier contient une fiche d'exploitation sur laquelle sont mentionnées les données de la patiente et qui englobe les facteurs suivants (**figure 16**).

Fiche d'exploitation :

- | | |
|--|-------------------------------------|
| - Age de la patiente. | - Notion d'avortement. |
| - Age des premières ménarches. | - Statut hormonal |
| - Statut maritale. | - Antécédent familiaux de néoplasie |
| - Début d'activité sexuelle | - symptomatologie |
| - Age de la première grossesse. | - Type histologique |
| - Parité. | - Stade clinique. |
| - Utilisation des contraceptifs oraux. | -Délai de consultation |

Figure 16: Fiche d'exploitation de la patiente.

Résultat et discussion

4- Etude statistique des données

L'ensemble des données ont été recueillies à partir des dossiers des malades et enregistrées sur un fichier Excel (Microsoft 2013) pour une étude statistique.

La fréquence et la moyenne ont été calculées, ainsi qu'une représentation graphique des données a été réalisé.

Les principaux facteurs étudiés et leurs caractéristiques globales sont les suivants :

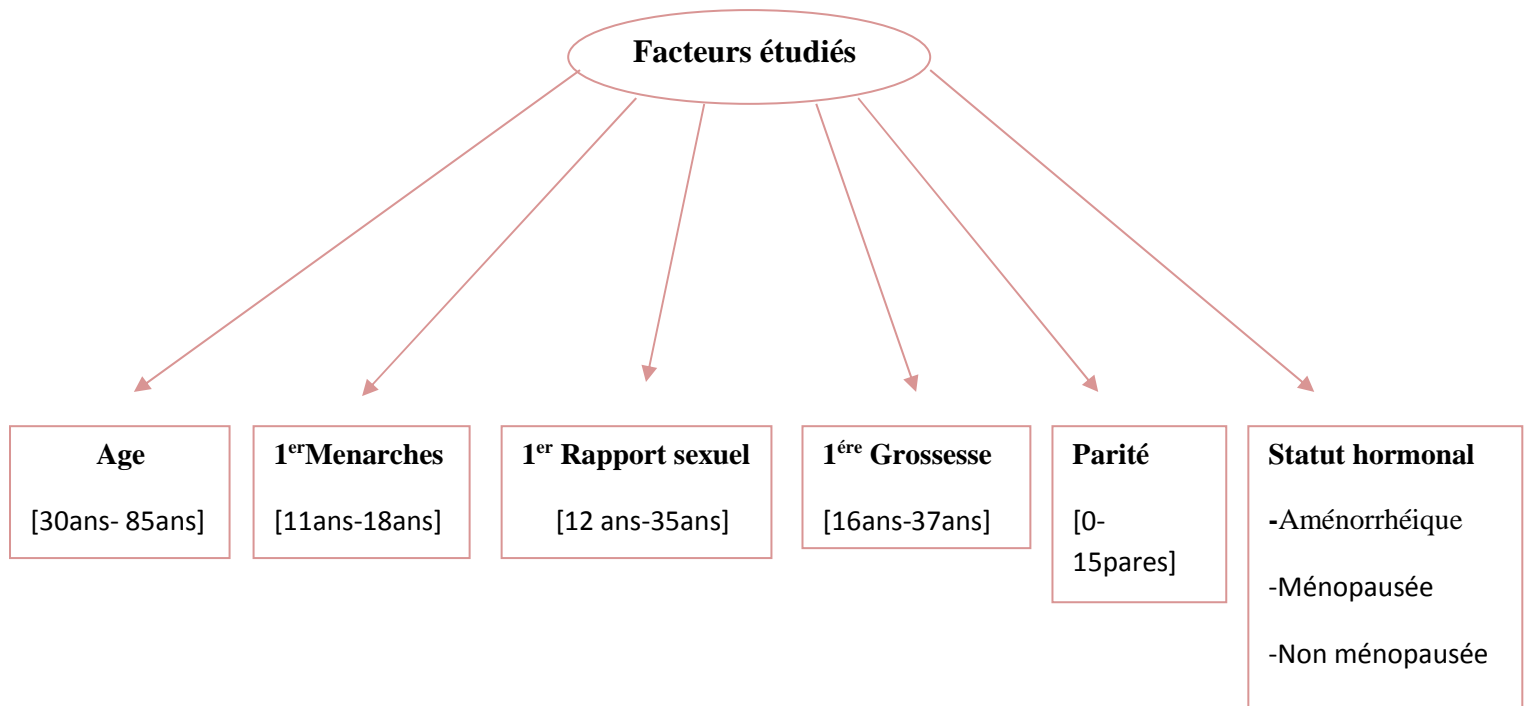


Figure 17: Facteurs de risques et leurs caractéristiques globales.

Résultat
Et
Discussion

Résultat et discussion

97 dossiers ont fait l'objet de cette étude dont 7 ont été éliminés par cause d'absence d'informations (fiche incomplète). Donc nous avons retenus 88 dossiers.

Le pourcentage maximal de patientes atteintes du cancer du col de l'utérus a été enregistré pendant l'année 2020 (35,23%), par ailleurs le taux le plus faible est enregistré en 2021 (9%), alors qu'en 2018 (28,41%) on remarque un taux semblable à celui de l'année 2019 (27,27%) (**Figure 18**).

L'augmentation observée en 2020 avec un écart type de 7,96% de cas est peut-être due à la médiatisation des cancers gynécologiques incitant au dépistage, ainsi que l'apparition des associations qui contribuent aux soins et aides gratuites (Association El-Fadjr).

La diminution des cas en 2021 peut être due à la pandémie (Covid-19), ainsi que la durée du recensement qui est de seulement 5 mois (année incomplète).

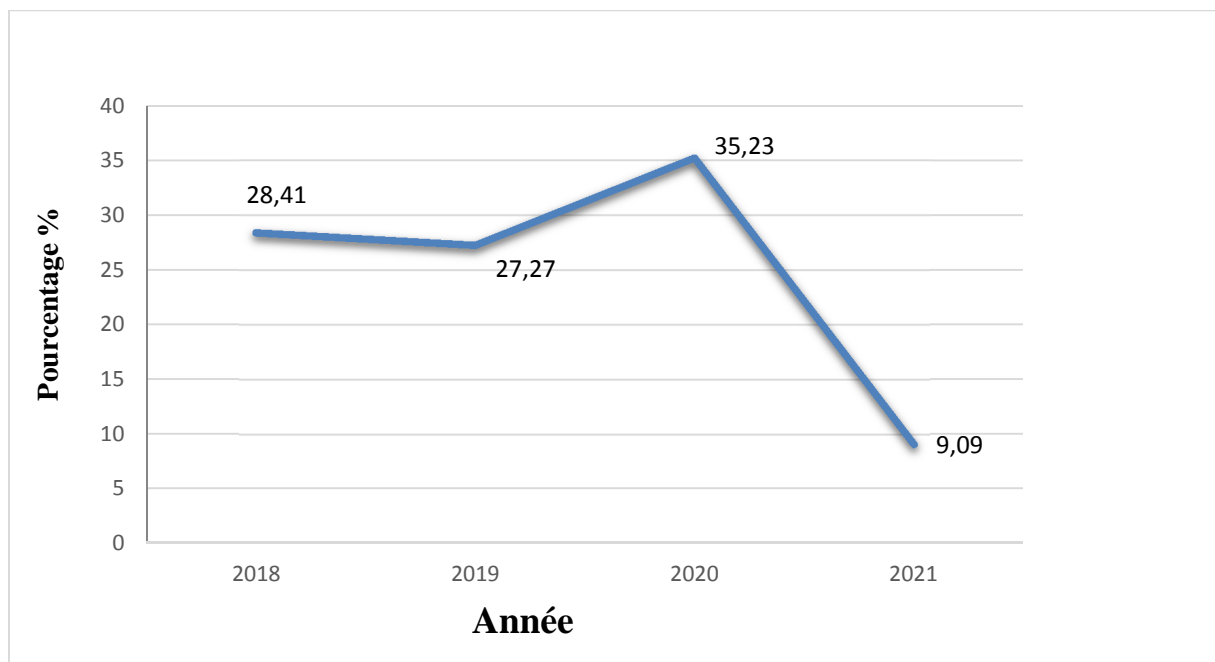


Figure 18: Fréquence du cancer du col au niveau du CHU en fonction d'années.

I. Facteurs de risque

1) L'âge des patientes :

Sur 88 dossiers analysés, la fourchette d'âge des patientes va de 30ans à 85ans. Les résultats obtenus mettent en évidence une augmentation proportionnelle de l'incidence du cancer du col de l'utérus avec l'âge.

Résultat et discussion

La tranche d'âge la plus touchée se situe entre 50 et 59ans, avec une fréquence de 30,68% (27/88cas); suivie de la tranche d'âge 60 et 69 ans qui représente 25% (22/88cas).

Les tranches d'âge 30-39 ans ,80-89 ans, représentent le pourcentage le plus faible 5,68%(10/88 cas) (**Figure 19**).

Au-delà de 69 ans on observe une diminution de l'incidence.

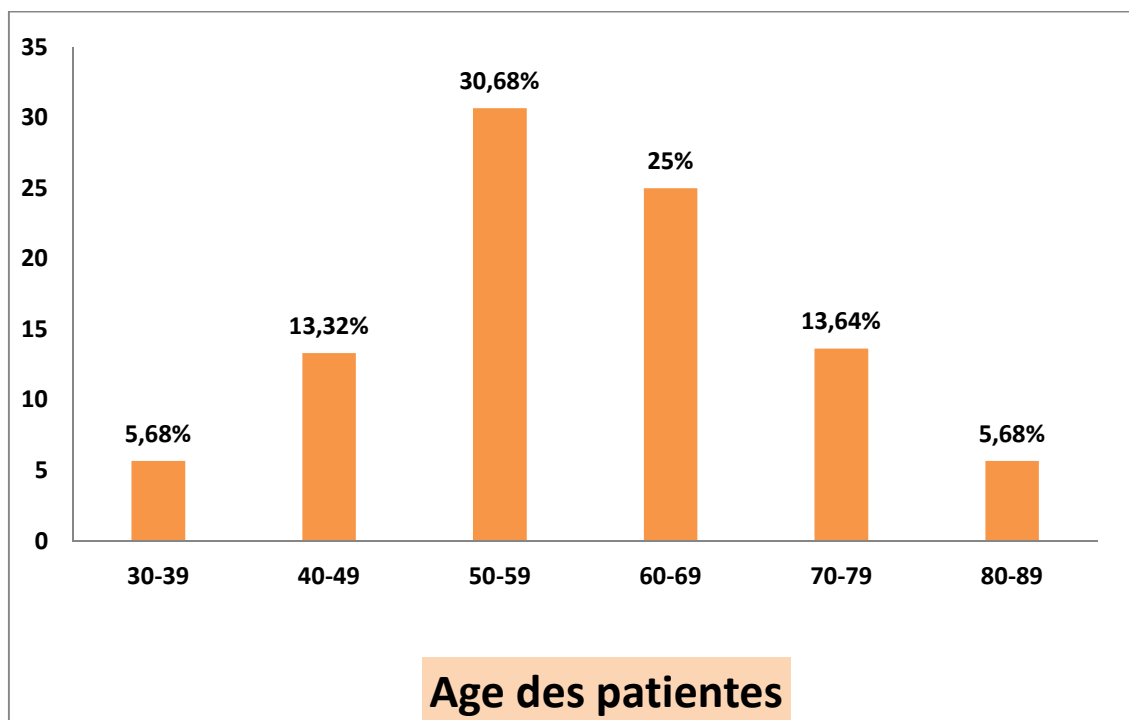


Figure 19: Fréquence du cancer en fonction de l'âge.

Nos résultats sont semblables à ceux obtenus par **Youmi et al.,(1996)** qui rapportent dans leur étude que l'âge moyen était de 59ans, par ailleurs ils sont différents de ceux signalés par **Boulebza et al.,(2008)** dont la fourchette la plus touchée concerne les femmes âgées de 40ans.

2) Age des ménarches

La ménarche est la période des premières menstruations, c'est-à-dire la première fois où, dans le cycle ovulatoire, une femme a ses règles.

D'après l'**ANRS (1994)**, l'âge médian aux premières règles atteint 13,1 ans. C'est l'âge auquel la moitié des adolescentes ont déjà eu leurs règles.

Résultat et discussion

Sur le total de 88 dossiers, seuls 60 cas ont précisé l'âge des ménarches, 25 patientes ont eu leurs ménarches avant 13ans soit 28,41% et 35 patientes après 13 ans soit 39,78% (Figure20).

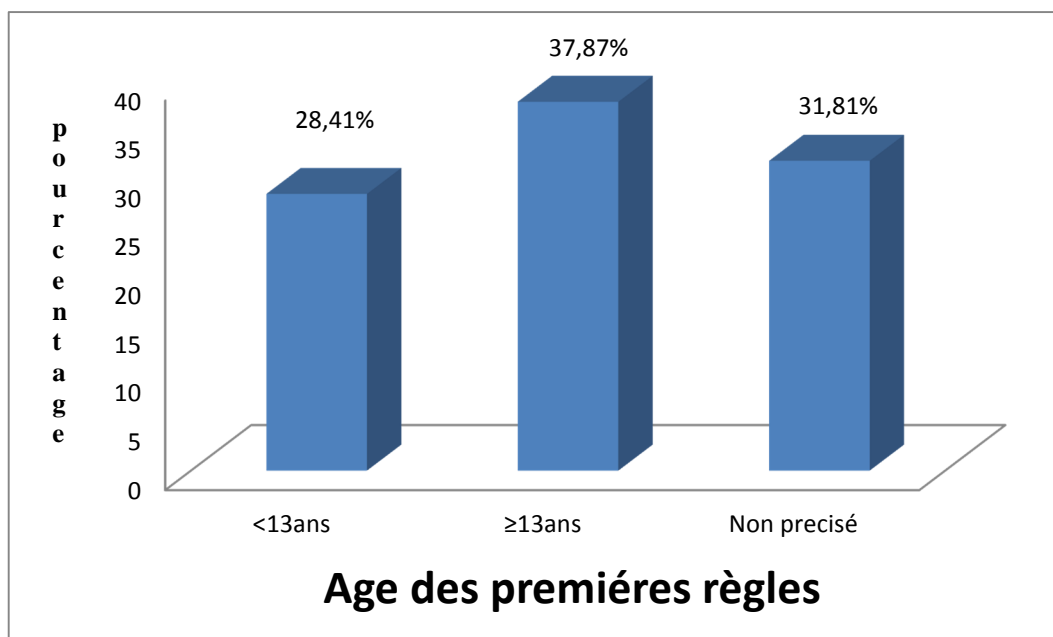


Figure 20: Répartition des patientes selon l'âge des premières ménarches.

Une tendance vers un risque de développer un cancer du col de l'utérus a été observé avec la diminution de l'âge à la ménarche. Les sujets de l'étude qui ont eu leurs premières règles avant l'âge de 13 ans présentaient un risque accru de cancer du col de l'utérus (Vaishali et al., 1997).

3) Statut marital

La quasi-totalité des patientes ont un statut de mariée dont le nombre est de 67 soit 76,14% des cas, trois patientes sont divorcées (1,14%), et 05 d'entre elles sont veuves (5,68%). 12 patientes n'ont pas précisé leurs statut marital, tandis que 03 patientes étaient célibataires (3,40%) (Figure21).

Résultat et discussion

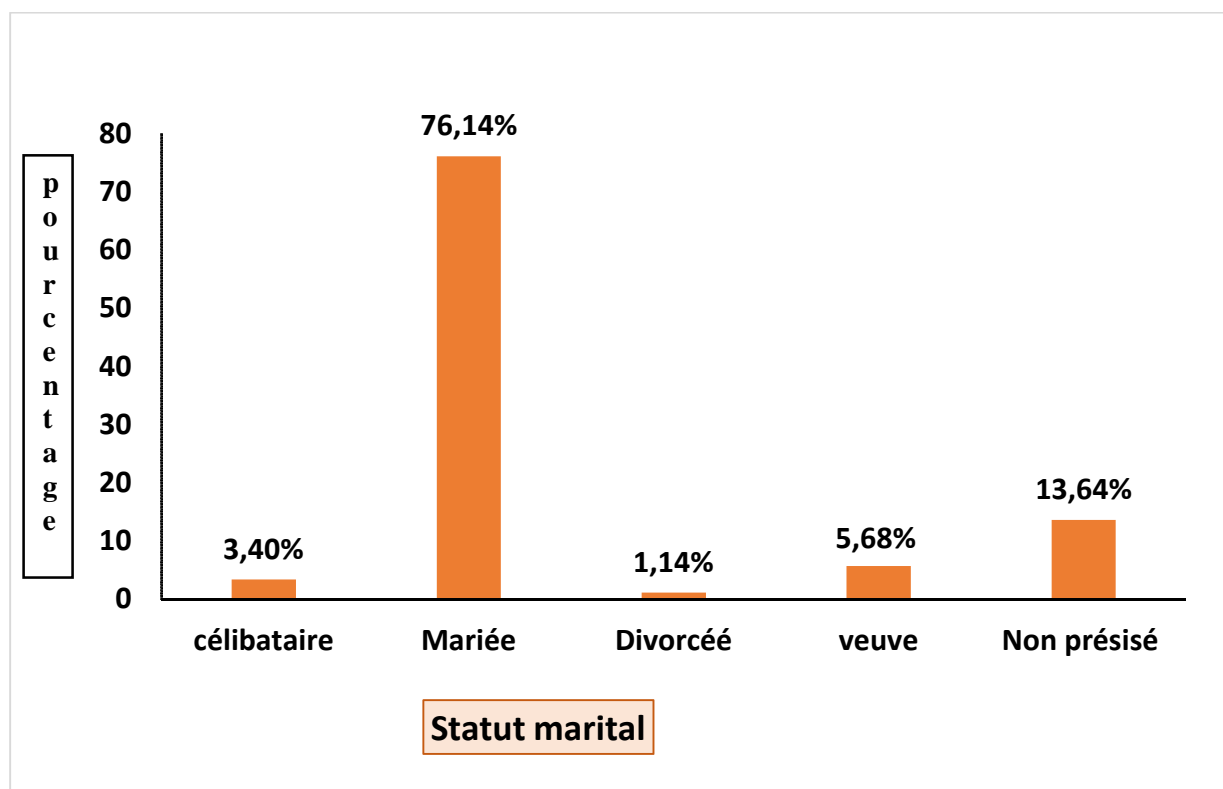


Figure 21: Fréquence du cancer selon le statut marital.

Ces résultats concordent avec ceux rapportés par **N'guessam et al.,(2009)**,qui signalent que la majorité des patientes de leur étude étaient des femmes mariées 63,2%.

4) Age du début d'activité sexuelle

D'après **Schaffer et al.,(1997)**, il existe une forte corrélation avec l'activité sexuelle, l'âge au premier rapport sexuel et la multiplicité des partenaires.

Sur 88 dossiers, et en se référant à l'âge du mariage ,58 patientes ont précisé l'âge du début de leurs activité sexuelle dont 28 ont eu leurs premier rapport sexuel avant l'âge de 18ans soit 31,82%, par ailleurs 30 patientes ont indiqué que le premier rapport après l'âge de 18ans soit 34,09% (**Figure22**).

Résultat et discussion

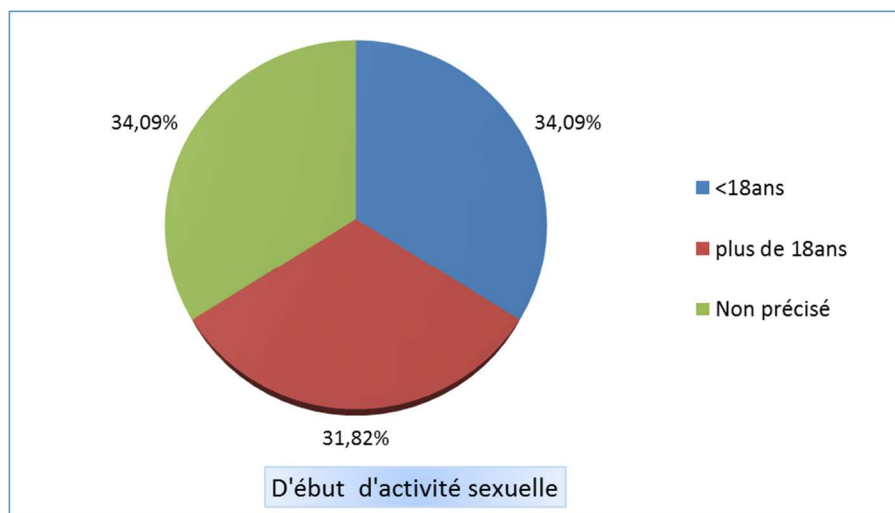


Figure 22: Répartition des malades en fonction de l'âge du début d'activité sexuelle.

On pense que l'activité sexuelle précoce augmente le risque de cancer du col de l'utérus. En raison des nombreux changements survenus dans le tissu cervical lors de la puberté rendent la région plus vulnérable aux lésions.

Dans l'étude rétrospective de cancer du col utérin, traitée dans le service de Gynécologie du Centre Hospitalier (Casablanca) au Maroc d'**Elaarji(2006)**, 48,03% des patientes ont eu le 1^{er} rapport avant l'âge de 20ans, dont 16,27% d'entre elles avant la puberté.

5) Age de la première grossesse :

Il semble que les femmes dont l'âge de la première grossesse est précoce ont un risque plus élevé d'avoir un cancer du col utérin à cause de l'inversion de l'épithélium cylindrique pendant la grossesse, qui fait apparaître un épithélium métaplasique immature et des transformations cellulaires.

L'âge de la première grossesse a été précisé chez 25 patientes soit 28.41%, 15 femmes ont fait la première grossesse à un âge précoce (avants 20ans) (17,05%), 10 d'entre elles l'ont fait après les 20ans (5,68%) (**Figure 23**).

Résultat et discussion

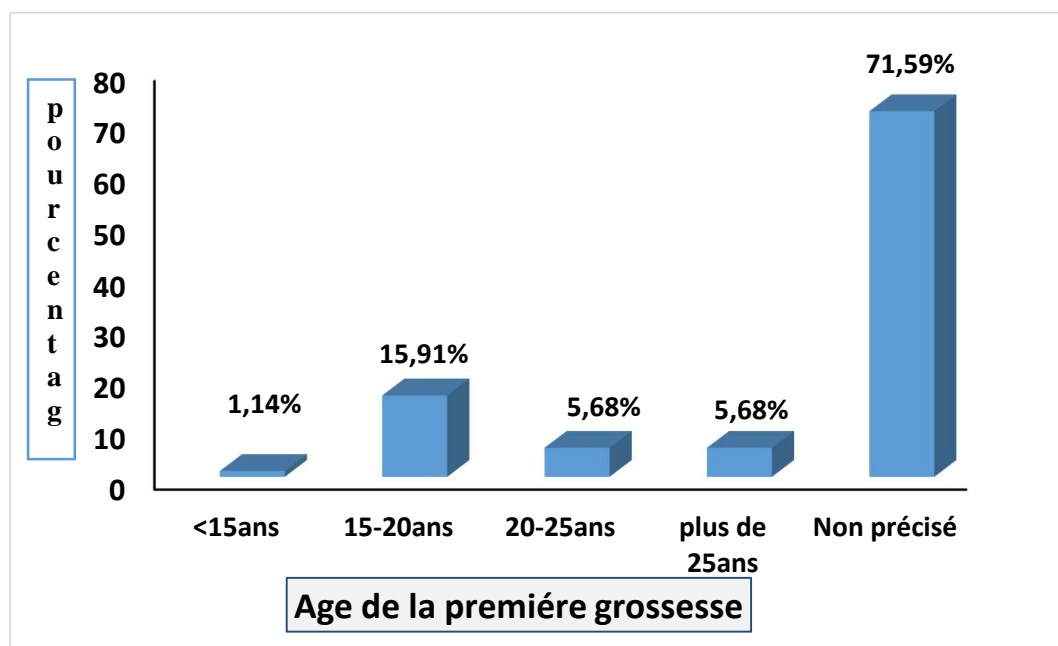


Figure 23: Répartition des malades en fonction de l'âge de la première grossesse.

Il a été établi par **Hinkula et al.,(2004)** que le jeune âge lors d'une première grossesse est un facteur de développement des lésions précancéreuses.

6) Parité:

Un lien a été établi entre la multiparité et le risque de cancer du col de l'utérus chez les femmes ayant une infection au HPV, les changements hormonaux qui se produisent en cours de grossesse ou du traumatisme subi par le col lors de l'accouchement, peuvent être à l'origine du déclenchement de ce cancer.

Dans notre étude, 82 patientes ont accouché au moins une fois. Le nombre varie de 0 à 15 paires. 41 patientes ont affirmé avoir accouché plus de six fois soit une fréquence de 46,59% des cas, suivi par 25 patientes multipares (4 à 6 paires) qui représente 28,41% des cas. La minorité est représentée par les nullipares avec 6,82% en raison de leurs cols non modifiés par les grossesses (**Figure24**).

Résultat et discussion

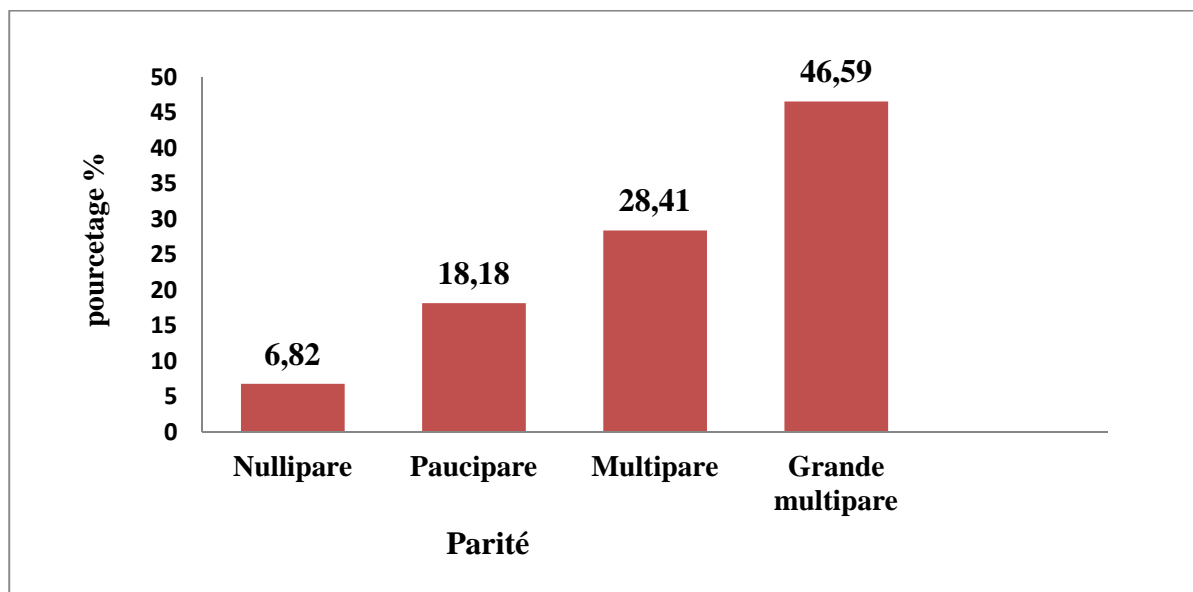


Figure 24: Répartition des malades selon la Parité.

Ces résultats concordent avec ceux décrits par **Sahraoui et al.,(2002)** dont la multiparité est constatée dans 48% des cas.

7) Notion d'avortement

Selon certains, l'avortement constituerait un risque pour la santé sur le long terme. Il conduirait à une augmentation du risque de cancer du col, or aucune étude scientifique n'a trouvé de corrélation entre l'avortement et le cancer.

21 femmes sur 88 ont signalé avoir fait un avortement soit 23,86%. (le type d'avortement n'a pas été précisé en aucun cas).

8) Utilisation de contraceptif oraux

L'existence d'un lien de causalité entre l'utilisation de contraceptifs oraux et un risque accru de cancer du col de l'utérus, a longtemps été débattue et reste incertain selon **OMS, (2002)**.

Sur 88 dossiers, seuls 62 ont précisé l'utilisation ou non de la contraception orale, 40 patientes soit 45,45 % des cas de notre étude ont utilisé des contraceptifs oraux tandis que 26 (29,55%) ont affirmé qu'elles n'ont jamais utilisé de moyens contraceptifs (**Figure 25**).

Résultat et discussion

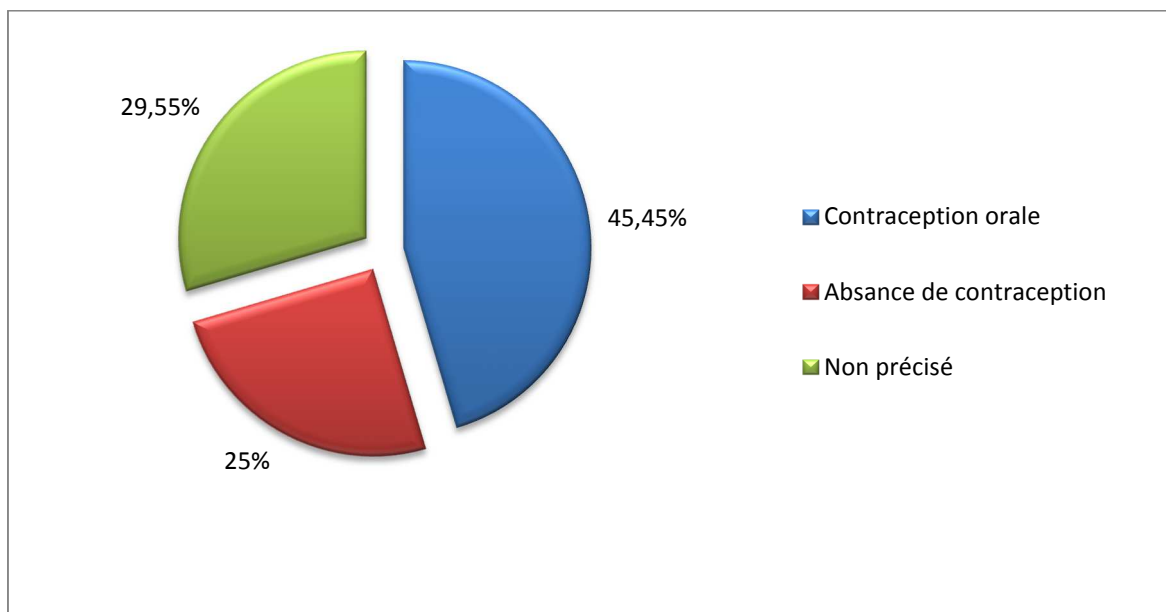


Figure 25: Répartition des malades selon l'utilisation des contraceptifs.

Ferrera *et al.*, (2000) ont rapporté que 61% des patientes avaient utilisé une méthode de contraception dont 44% de ces méthodes étaient les contraceptifs oraux.

9) Statut hormonal

La majorité des patientes de notre étude étaient ménopausées avec un taux de 71,59%, soit 63 patientes/88,20 d'entre elles ne le sont pas (22,73%). Par ailleurs 03 patientes présentaient des Aménorrhées (3,41%) (Figure 26).

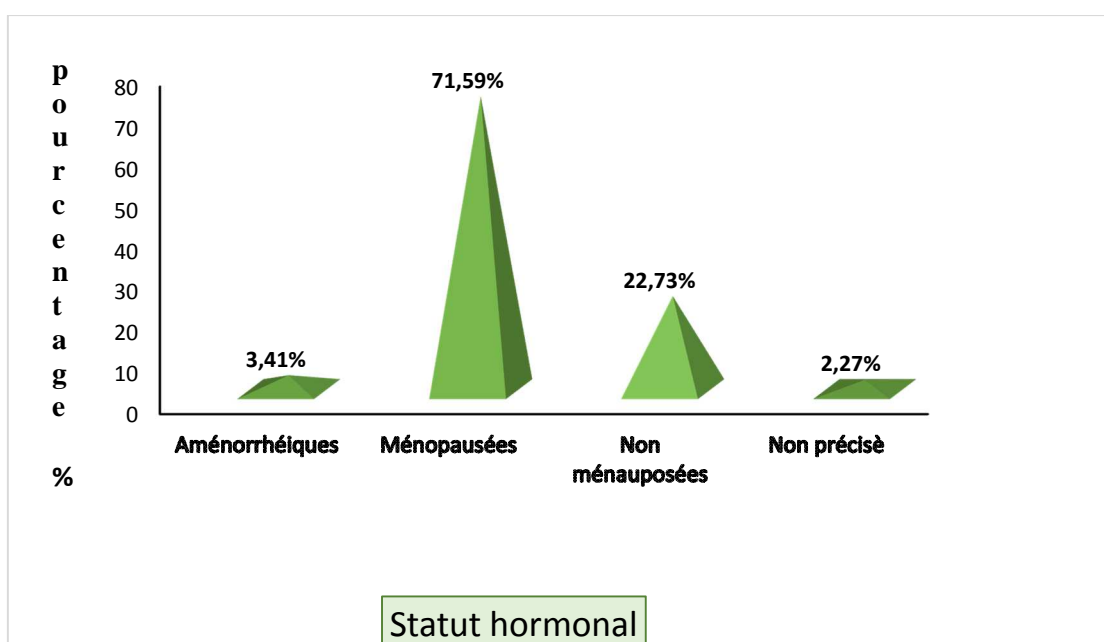


Figure 26: Répartition des patientes selon le statut hormonal.

Résultat et discussion

Ces résultats sont comparables avec ceux rapportés par **Bennour et al., (1992)** qui indiquent que la proportion des femmes ménopausées était de 57%.

10) Motif de consultation

Le cancer du col de l'utérus évolue généralement silencieusement et ne présente aucun symptôme à son stade précoce. Lorsqu'il atteint un stade plus avancé, il peut provoquer l'apparition de signes cliniques susceptibles de varier d'une patiente à l'autre.

Des saignements anormaux « Métrorragie » survenant en dehors des périodes de règles sont parmi les symptômes qui alertent le plus souvent les patientes, ces écoulements sanguinolents, plus ou moins importants, peuvent notamment suivre les rapports sexuels, généralement accompagnés par des douleurs pelviennes.

Des pertes vaginales anormales en abondance (Leucorrhée, hydrorrhée...) peuvent être aussi un signe alarmant, ce sont des symptômes qui peuvent se présenter indépendamment ou majoritairement en association.

La métrorragie a représenté le motif majeur de consultation. Elle a été retrouvée chez 60 patientes, 30 d'entre elles les métrorragies étaient isolées soit 34,09%, tandis que chez les 30 autres patientes la métrorragie étaient associées soit à : des douleurs pelviennes, des leucorrhées ou d'hydrorrhées (34,09%) (**Tableau 10**).

28 de nos patientes ont consulté pour d'autres motifs.

Tableau 10 : Répartition des malades selon type symptomatologique.

Symptômes	Nombre de patientes	
	Effectif	Pourcentage
Métrorragies	30	34,09%
Métrorragies + Douleurs pelviennes	23	26,13%
Métrorragies + Leucorrhée	04	04,54%
Métrorragies + Leucorrhée + Douleurs pelviennes	01	01,14%

Résultat et discussion

Métrorragies + Hydrorrhées + Douleurs pelviennes	01	01,14%
Métrorragies +Hydrorrhées	01	01,14%
Hydrorrhées	02	02,27%
Hydrorrhées+ Douleurs Pelviennes	01	01,14%
Leucorrhées	03	03,41%
Leucorrhées + Douleurs pelviennes	01	01,14%
Douleurs pelviennes + Pertes blanches	02	2,27%
Saignements de contacte	04	4,54%
Saignements de contacte + Douleurs pelviennes	01	01,14%
Saignements de contacte + Leucorrhées	01	01,14%
Brulures mictionnelles	01	01,14%
Corole du 3ème trimestre de grossesse	03	03,41%
Contrôle habituel par FCV	04	04,54%
Non précisé	04	04,54%

Résultat et discussion

Abdellaoui.(2010) , rapporte que les métrorragies ont constitué le principal signe révélateur de la maladie , retrouvées dans 93,77% des cas .Dans la série d'étude de **Lankoande et al.,(1997)** les principaux motifs de recours à l'aide médicale étaient les métrorragies avec 95,6% des cas.

II. Etude clinique

1. Stade clinique

Nous constatons dans notre série d'étude que ces patientes présentent des stades évolués de maladie probablement à cause du délai de consultation qui est tardif ainsi que l'absence de la politique du dépistage, le stade IIB était le plus fréquent (37,50%) ,suivi du stade IIA (13,64%)des cas (**Tableau11**).

Tableau 11: La distribution de notre population selon le stade clinique.

Stade clinique	Nombres de patientes	
	Effectif	Pourcentage%
IA	01	01,14
IB	06	06,82
IIA	12	13,64
IIB	33	37,50
IIIA	00	00
IIIB	08	09,09
IVA	05	05,68
IVB	03	03,40
Non précisé	20	22,73
Total	88	100

Ces résultats sont semblables à ceux de **Abdellaoui, (2010)** qui soulignent un taux de 46,93 % des cas de stade IIB .**Elarji, (2006)** note que le stade le plus fréquent est le IIB (54,06%).

Résultat et discussion

2. Type histologique

On a pu classer les différents types histologiques du cancer du col de l'utérus d'après les résultats de l'examen histologique mentionnés dans les dossiers des patientes. On a trouvé que le cancer épidermoïde représente la majorité des cas.

La quasi-totalité des patientes (94,32%) étaient atteintes d'un carcinome épidermoïde du col (CE). Cependant, 05,68% de nos patientes présentent un adénocarcinome (ADK) (Figure27).

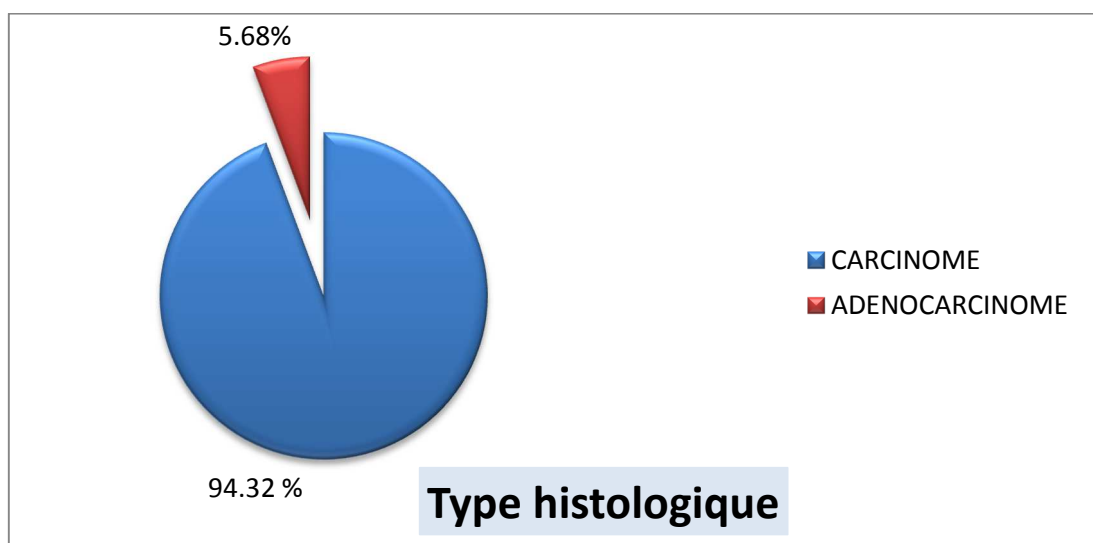


Figure 27: Répartition des malades selon le type histologique.

Ces résultats sont semblables à ceux de **El Majjaoui,(2011)** 94% des cas avaient un carcinome épidermoïde. **Aznague et al.,(2013)** notent que le carcinome épidermoïde était le type histologique prépondérant avec 90,24% des cas.

3. Antécédents de néoplasie

Les antécédents familiaux permettent d'avoir des renseignements sur l'état de santé des membres de la famille, y compris les parents, frères, sœurs, tantes, oncles et grands-parents. Il est important de connaître les antécédents familiaux de cancer et d'autres affections. Le facteur de l'hérédité peut jouer un rôle dans le développement d'un cancer surtout lorsque c'est une parente de 1^{er} degré (mère, sœur, fille).

61(69,32%) des patientes n'avaient rien à signaler à propos des antécédents de néoplasie dans leurs familles, 15 (17,04%) d'entre elles avait précisé l'existence d'au moins

Résultat et discussion

un cas de cancer dans leur familles ,12(13,64%) des patientes présentaient une récurrence du cancer du col déjà traitée (**Tableau 12**).

Tableau 12: Répartition des patientes selon les antécédents de néoplasie.

Type de néoplasie	Nombre de patientes	
	Effectif	pourcentage %
Cancer du rectum (mère)	01	01,14
Cancer du sein (mère)	02	02,37
Cancer de poumon (Père)	01	01,14
Cancer de poumon (Mère)	01	01,14
Cancer de l'endomètre (Grand-Mère)	01	01,14
Cancer de l'endomètre (Mère)	01	01,14
Cancer de colon (Père)	01	01,14
Cancer de colon (Mère)	01	01,14
Cancer de prostate (Frère)	01	01,14
Cancer du rectum (Sœur)	01	01,14
Cancer du sein (Sœur)	01	01,14
Cancer du pancréas (Père)	01	01,14
Cancer d'estomac (Sœur)	01	01,14
Tumeur cérébrale (Grand-Mère)	01	01,14
Récidive de cancer du col	12	13,64
Rien à signaler	61	69,32
Total	88	100

D'après l'étude de **Mammri et al.,(2011)**,le cancer du col de l'utérus semble avoir un lien avec la génétique puisque plus de 15% de femmes ayant des antécédents familiaux sont dépistés positives.

Discussion générale

Discussion générale

Le cancer invasif du col de l'utérus est une maladie d'origine infectieuse à évolution lente qui met plus de dix ans à se développer, depuis la primo-infection par un papillomavirus humain oncogène à tropisme génital jusqu'aux différentes lésions histologiques précancéreuses accompagnant la persistance de l'infection.

Le risque d'être atteint d'un cancer du col utérin au cours de la vie est plus élevé dans les pays en voie de développement que dans les pays développés. Cette différence de distribution laisse présager l'implication de plusieurs facteurs étiologiques et le manque de sensibilisation.

À travers les résultats obtenus dans ce travail de recherche, nos données recueillies rejoignent ce qui a été rapporté dans la bibliographie. Autrefois, on avait déjà remarqué que le cancer du col de l'utérus était fortement associé à l'activité sexuelle. Un facteur primordial est donc l'âge du premier rapport sexuel. Plus la femme est jeune lors de son premier rapport sexuel, plus le risque de cancer ultérieur du col de l'utérus est élevé (**Drolet et al., 2013**). Cette observation met l'accent sur une étiologie infectieuse probable de cette pathologie cancéreuse. La vie reproductive est également corrélée au risque de développer un cancer du col, l'âge des ménarches, la ménopause et les grossesses ont un impact significatif. La multiparité est toujours un facteur de risque et les femmes ayant mené plusieurs grossesses à terme présentent le risque le plus élevé.

À cet égard, on a évoqué le rôle éventuel de traumatismes multiples du col. Des études montrent que l'âge de la première grossesse constituait également un facteur de risque, du moins pour les cancers survenant chez les femmes qui ont accouchées avant l'âge de 20ans (**Hinkula et al.,2004**).

La prise de contraceptifs est un élément qui doit être pris en considération dans toute étude épidémiologique sur le cancer du col de l'utérus. La plupart des études publiées sur le sujet vont dans le sens d'une augmentation du risque, en particulier pour la prise de contraceptifs oraux à long terme. Cela se vérifie pour la dysplasie cervicale, le carcinome in situ et le cancer invasif et renforce la crédibilité de cette association, qui a également été retrouvée dans les études relatives au HPV (**Smith et al .,2013**).

Selon certain études la fumée du tabac semble être fortement associée au développement des lésions cervicales précancéreuses et au cancer du col utérin (**Haverkos et al.,2014**). Dans notre étude on n'a pas trouvé de femmes fumeuses car c'est une notion qui est difficile à préciser dans notre société mais les patientes peuvent être exposés au tabagisme passif

Discussion générale

La métrorragie est le signe clinique révélateur dans la majorité des cas et d'autre cas il peut être associé à des douleurs pelviennes ou à des leucorrhées, après l'apparition de ces signes d'appel les patientes ne consultent pas avant plus de 6 mois ce qui fait que dans notre étude on a trouvé des stades avancés de ce cancer. (**Anonyme ,2019**).

Les études descriptives et étiologiques ont toujours montré que le cancer du col de l'utérus est associé à d'autres facteurs, tels que la multiplicité des partenaires et les infections génitales à répétitions, mauvaises conditions socio-économiques, un niveau d'éducation insuffisant.

CONCLUSION

Conclusion

Au terme de notre étude, le cancer du col de l'utérus reste un problème de santé publique. La majorité de nos patientes ont été diagnostiqués à des stades avancés d'où l'intérêt de mettre l'accent sur la sensibilisation et le dépistage.

La transmission par voie sexuelle du « papillomavirus humain » est l'étiologie principale du cancer du col utérin.

Le jeune âge du début de l'activité sexuelle, les partenaires sexuels multiples, la multiparité, constituent les principaux facteurs de risque susceptibles de potentialiser le rôle de l'HPV.

Actuellement, dans le cas du cancer du col de l'utérus, des méthodes conventionnelles de traitements par radiothérapie ou chirurgie sont proposées selon le stade du cancer. Deux vaccins de type prophylactiques ont été récemment développés. Toutefois, leur caractère non curatif, ne permet pas le traitement des patientes infectées par des HPV ou ayant développé un cancer.

Quelques recommandations peuvent être établie, à savoir :

- Renforcer les campagnes de sensibilisation sur la prévention du cancer du col utérin (vaccination, dépistage de cancer du col de l'utérus).
- Renforcer l'éducation sexuelle des enfants en luttant contre le mariage précoce et les infections sexuellement transmissibles.
- Participer massivement aux campagnes de dépistage du cancer du col utérin.
- Se faire consulter au centre de santé le plus proche dès l'apparition des premiers signes.
- Sensibiliser les patientes de la nécessité à suivre régulièrement le traitement du cancer du col et à honorer les rendez-vous de surveillances afin de mieux contrôler cette pathologie.

RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

1. **ANRS,(1994)**, L'Enquête Analyse du comportement sexuel des jeunes (ACSJ), a été menée en 1994 par l'Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS) auprès de 6 175 adolescent-e-s (3 341 garçons et 2 834 filles), né-e-s entre 1975 et 1978
2. **Abdellaoui,(2010)**, Cancer du col utérin traitement chirurgical (A propos de 49 cas)Loubna Abdellaoui, Université Sidi Mohamed Ben Abdallah, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Fès.
3. **Alain S., Sébastien Hantz, François Denis ., 2010** Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection.
4. **Aznague L, Aboulfalah A, Soummami A. (2013)**, Traitement chirurgical du cancer du col utérin Expérience du Service de Gynécologie-Obstétrique «A»(À propos de 82 cas)L Aznague, A ABOULFALAH, A SOUMMANI .Thèse de doctorat en médecine, Marrakech.
5. **Bannour N., Boughizane S., Naifer R., Slama O., Trabelsi A., Bibi M., Zheni S., Ben Abdallah M., Khairi H., Bouaouina N. (1992)** : Le cancer invasif du col utérin dans le centre tunisien. Approches épidémiologique, clinique et thérapeutique. Étude rétrospective de 96 cas Vol 6, (7). 481-488.
6. **Bergeron, C. (2008)**. HVP et cancer : classification des lésions. Revue Francophone Des Laboratoires, 2008(405), 43–50. doi:10.1016/s1773-035x(08)74277-1 7
7. **Bargy F, Mortel-Bouvattier C, Beaudouin S**. Ambiguités sexuelles.EMC, Gynecologie. Mise à jour 2008, 802-A-30, 14p.
8. **Boulade-L. (2009)** Cancer du col de l'utérus : Etude de l'oncoprotéine E6 du papillomavirus humain de type 16 et adressage de vecteurs adénoviraux
9. **Baldauf, J.-J., Averous, G., Baulon, E., Thoma, V., Talha-Vautravers, A., Sananes, N., & Akladios, Y. C. (2013)**. Néoplasies intraépithéliales du col. EMC - Gynécologie, 8(2), 1–21. doi:10.1016/s0246-1064(12)54837-1.
10. **Beaudin S, Montixi, C Naspetti, M., 2014** Papillomas virus humain actualisation des connaissances
11. **Beaudin S, Montixi, C Naspetti, M., 2015** Papillomas virus humain actualisation des connaissances.
12. **Boublenza .L, H. Hassaine, A. Hoceini, M. Zilabdi & N. Masdoua (2015)**.Étude rétrospective de l'évaluation des activités de dépistage des lésions précancéreuses du col de l'utérus dans une région du sud d'Alger entre 2008 et Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer volume 7, pages168–172

Références bibliographiques

13. **Beaudin S, Montixi, C Naspetti, M.,2016** Virus HPV - Cancer et immunité.
14. **Brotos M,Miguel Angel Pav_on ,2018** The natural history of human papillomavirusinfectionSilvia de Sanjos.
15. **Berrocal ,J** <https://berrocal.fr/col-uterus/> dr le col de l'utérus (Consulté 28/09/2021)
16. **CHSF. 2007.** Conseils supérieurs d'hygiène publique de France .avis relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11 ,16 ,18.
17. **Doorbar,J.(2005)** The papillomavirus life cycle *Journal of Clinical Virology 32S S7–S1.
18. **Doorbar,J.(2006)** Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer doi: 10.1042/CS20050369.
19. **Duport, N. (2007).** Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Maladies chroniques et traumatismes. Institut de veille sanitaire.
20. **Duport,N. (2008)** Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus - État des connaissances — Institut de veille sanitaire.
21. **Drolet et al .,2013** Sociodemographic Inequalities in Sexual Activity and Cervical Cancer Screening: Implications for the Success of Human Papillomavirus Vaccination.
22. **DanielaArunaP.aS.GanesanaLeenaJoseph,(2017)**Biochemical assessment of human uterine cervix by micro-Raman mapping Author links open overlay panel Amuthachelvi Photodiagnosis and Photodynamic Therapy Volume 17, March, Pages 65-74.
23. **Elaine N. (2005)** Anatomie et physiologie humaines. PEARSON. Education 6e édition
24. **El Aarji (2006),**(Les cancers du col utérin (A propos de 172 cas),Naima El AarjiUniversité Hassan II Ain Chok, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Casablanca, 2006.
25. **El Gnaoui N, Saile R, Benomar H (2010)** Le frottis cervicovaginal un test incontournable dans le dépistage des lésions du col de l'utérus J Afr Cance.El Gnaoui N, Saile R, Benomar H (2010).
26. **El majjaoui 2011,** Cancer du col utérin: expérience de l'institut national d'oncologie à propos de 646cas : caractéristiques épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques El majjaoui
27. **Elit, Hamilton WaldoJimenez, Jessica McAlpine,PrafullGhatage, Dianne Miller, Marie Plante, J 2011,** Cervical Cancer Prevention in Low-Resource Settings ObstetGynaecol Can, vol. 33, n° 3, p. 280–288).
28. **Echafi,Y.(2019)**Cancer du col utérin Etude anatomopathologique thèse présentée et soutenue publiquement le 12/06/2019 pour l'obtention du doctorat en médecine.

Références bibliographiques

29. Ferrera ,Johan P Velema,Manuel Figueroa, Ricardo Bulnes,Luis A Toro,c José M Claros,Odessa de Barahonad and Willem JG Melcherse ,(2000) Co-factors related to the causal relationship between human papillomavirus and invasive cervical cancer in Honduras Annabelle, International Journal of Epidemiology 2000;29:817–825.
30. Felix Giovanni Delgado,1 Elizabeth Martinez,1 Maria Angelica Cespedes,1 Maria Mercedes Bravo,1 Mari´a Cristina Navas2 and Alba Lucr´a Co´mbita Rojas (2008) Increase of human papillomavirus-16 E7-specific T helper type 1 response in peripheral blood of cervical cancer patients after radiotherapy.
31. Fritih, R., Yousfi, Y., Maloum, N., Hammou, F. H., Benserai, F., Amir-Tidadini, Z. C., ... Asselah, F. (2010). Cancer du col de l’utérus en Algérie. Annales de Pathologie, 30(5), 123–125. doi:10.1016/j.annpat.2010.07.040.
32. Gavillon, N., Vervaet, H., Derniaux, E., Terrosi, P., Graesslin, O., & Quereux, C. (2010)
33. Halluin,G (2012). *Papillomavirus*humain (HPV) : comment ai-je attrapé ça ?
34. Hinkula, M., Pukkala, E., Kyyrönen, P and Laukkanen, P., Koskela, P., Paavonen, J., Lehtinen, M., and 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
35. Hantz, S., Alain, S., & Denis, F. (2006). Vaccins prophylactiques antipapillomavirus : enjeux et perspectives. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 34(7-8), 647–655. doi:10.1016/j.gyobfe.2006.05.0.
36. Haute Autorité de Santé (HAS). (juin 2010) Guide patient - affection de longue durée. La
37. Haute Autorité de Santé (HAS). (2013) Dépistage et prévention du cancer du col de l’utérus Actualisation du référentiel de pratiques de l’examen périodique de santé (EPS).
38. Haverkos H.W., Soon G., Steckley SL., Pickworth W. Cigarette smoking and cervical cancer: Part I: a meta-analysis Biomed Pharmacother 2014.
39. ICM institut régional du cancer Montpellier (2021). <https://www.icm.unicancer.fr/fr/pathologies/cancers-gynecologiques/cancer-de-la-vulve>
40. INC : istitut national du cancer 2007 rapports a été coordonné par Cédric Mahé, Florence Cocqueel et Anne Garnier.

Références bibliographiques

41. 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., and Paavonen, J.(2000) Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 85, 35–39.
42. Kamina P, Richer J-P, Scepi M, et al. Anatomie clinique de l'appareil genital feminin. EMC, Gynecologie. Mise a jour 2003.
43. Kamina P. Précis d'anatomie clinique - Tome IV. Paris : Maloine ; 2005.
44. Kouskous, F. (2012). Cancer du col utérin : étude anatomopathologiques (à propos de 86 cas). Thèse de doctorat. Médecine. Fès .université de Sidi Mohammed Ben
45. Lankoandé et al (1997), ynecology-obstetrics at the Yalgado-Ouédraogo (Ouagadougou) National Hospital Center. Cancer of the cervix uteri: epidemio-clinical and anatomopathologic aspects], J Lankoandé et al. Sante. Jul-Aug 1997.
46. LEJEUNE ,2011 these pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MÉDECINE Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée en Gynécologie Médicale 26 Octobre 2011 Caractéristiques médico-légales de l'examen gynécologique normal comparé à celui de victimes d'agression sexuelle
47. Maillet et al.,1974 histopathologie de l'appareil génital féminin gauthier villars université N editeur 017 7740 301
48. Mougin C., Bernard B., Lab M. (1997). Biologie des infections à papillomavirus. I. Caractéristiques générales. *Annales de Biologie Clinique* ; 55:555-563
49. Marieb E N., 2005 ; Anatomie et physiologie humain ; Ed PEARSON Education France : 1112-1123.
50. Monsonego,J ,(2006) Infections à papillomavirus État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale Springer-Verlag France, Paris 2006
51. Monsonego J. (2007) Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus. Éditions Springer, Paris, 2007
52. Maamri .a, lahfid. m, a. chafi.(2011).Etude épidémiologique sur le Cancer du col de l'utérus et du cancer du sein chez une population de femmes au Nord Est du Maroc. ScienceLib Editions Mersenne
53. Monsonego J, Zerat L, Syjanen K, Zerat JC, Smith JS, Halfon P. (2013). Prévalence des génotypes d'HPV chez les femmes en France : implication pour le dépistage et la vaccination .gynécologie obstétrique et fertilité 41: 305-313
54. Mahcene et Nouri,(2016) Etude épidémiologique du cancer du col de l'utérus dans l'Est algérien Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de master.

Références bibliographiques

55. **Molet,L. 2018** Génotypage des papillomavirus humain par séquençage haut débit :conséquences dans le dépistage du cancer du col de l'utérus et apport conceptuel au virome cutané (thèse de doctorat de l'université paris –saclay préparé à l'université paris –sud
56. **N'guessan et al ., 2009** le cancer du col de l'utérus: Aspects épidémiologiques et prise en charge en milieu africain,
57. **Ouvrage « Anatomie Pathologique Gynécologique »**office de la publication universitaire 1993
58. **OMS (2002)**, Organisation mondiale de la santé2002, Cancer du col de l'utérus, contraceptifs oraux et parité, 2002.
59. **OMS(2002)** lignes directrices de l'OMS Lignes directrices de l'OMS pour le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses pour la prévention du cancer du col de l'utérus ISBN 978 92 4 254863 (classification NLM : WP 480) Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire 77 (20), 167-168, 2002.
60. **OMS(2007)** La lutte contre le cancer du col de l'uterus : guide des pratiques essentielles - 2ème edition
61. **OMS(2016)** Organisation mondiale de la santé2016, Cancer du col de l'utérus
62. **Pretet, J.-L., Saunier, M., Mo, L.-Z. et Mouglin, C. (2007)** Biologie, l'essentiel pour le clinicien. In : Monsonogo J. Traité des infections et pathologie génitales à papillomavirus. Springer. France. Paris **P 18.**
63. **Rimailho, J. (2007)** Traitement des CIN de haut grade. In Monsonogo J. Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus. **P 269**
64. **Renato L Rombaldi ,EduardoSerafini ,JovanaMandelli , Kamille Losquiavo (2008)** Revue de virologie le volume 5 , Numéro d'article : 106 transmission placentaire
65. **Roncín, A. Touzalin, H.J. Fleury 2009** Papillomavirus humains et tumeurs des voies aérodigestives supérieures Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinomas
66. **Rouquille,(2009)** Papillomavirus et cancers associés : données actualisées sur le dépistage, les recommandations et la prophylaxie vaccinale THÈSE présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie diplôme d'état .
67. **Reinaud,F (2018)** conisation: technique chirurgicale en cas de lésions précancéreuses du col de l'utérus
68. **Schaffer (1997)** Epidémiologie des cancers du col de l'utérus et de l'endomètre P Schaffer. Bull Acad Natl Med

Références bibliographiques

69. **Sherwood L.,(2000)** Physiologie humaine - 2è édition. Bruxelles : De Boeck & Larcier S.A.
70. **Sahraoui S., Bouras N., Acharki A., Benider A., Tawfiq N., Juhadi H., Kahlain A.(2002)** : Adénocarcinome du col utérin. étude rétrospective de 83 cas. GynécologieObstétrique et Fertilité
71. **Sankaranarayanan R., Frappart L., Fontanière B., Lucas E. (2004)** Histopathologie et Cytopathologie du Col Utérin - Atlas Numérique IARC CancerBase .
72. **Segondy, M. (2008)**. Classification des papillomavirus (HPV). Revue Francophone Des Laboratoires, 2008(405), 23–25
73. **Sadoul G. (2009)** : Atlas de gynécologie De Elsevier Masson
74. **Smith JS, green J et al.,2013**. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review
75. **Sow,2018** :Genotypage des virus du papillome humain(VPH/HPV) dans les lésion précancereuse et cancéreuse du col utérin à BAMAKO (MALI). THESE : Présentée et soutenue publiquement le 07/06/2018 devant la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
76. **Tortora et Derrickson ; 2001** ; Principe d'Anatomie et de Physiologie.
77. **Tranbaloc,P.(2001)**Adénocarcinome in situ de l'endocol : difficultés du diagnostic cyto-histologique * Centre de pathologie, 19, rue de Passy 75016, Paris, France
78. **Tranbaloc, P. (2008)**. Histoire naturelle de lésion précurseur du cancer du col utérin. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 36(6), 650-655. doi:10.1016/j.gyobfe.2008.03.016
79. **Vaishali V Gawande, SN Wahab, Sanjay P Zodpey Vasudeo (1997)** Age à la ménarche et risque de cancer du col de l'utérus.. Journal indien de santé communautaire 9 (2) ,27-29, 1997. : Traitement des cancers du col utérin : notre expérience à l'Hôpital général de Yaoundé à propos d'une série de 111 malades.YOMI J., MONKAM G., TAGNI D., DOH A.
80. **Vandenbroucke, A.-L. Robert a , V. Lavouéa , F. Foucher a,c , S. Henno b, J. Levêquea,,C .(2012)**L'adénocarcinome du col utérin : particularités diagnostiques et thérapeutiques Adenocarcinoma of the uterine cervix: Particularities in diagnosis and treatment
81. **Veríssimo, J. F., & Araújo, T. A. de M. F. (2012)**. Human Papillomavirus : Biology and Pathogenesis, Human Papillomavirus and Related Diseases

Références bibliographiques

82. Wang, W. Pan, L. Jin, W. Huang, Y. Li, D. Wu, C. Gao, D. Ma, S. Liao(2020), Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: opportunity and challenge, *Cancer Letters*, <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.11.039>
83. Xian-Tao Zeng¹&, Ping-An Xiong²&, Fen Wang³ , Chun-Yi Li² , Juan Yao⁴ , Yi Guo¹ 2012 Passive Smoking and Cervical Cancer Risk: A Meta-analysis Based on 3,230 Cases and 2,982 Controls
84. Yomi J., Monkam G., Tagni D., Doh A. (1996): Traitement des cancers du col utérin : notre expérience à l'Hôpital général de Yaoundé à propos d'une série de 111 malades. *Médecine d'Afrique Noire*, 43 (3) : 150-154
85. Zvavahera M, Rusakaniko, Simbarashe, Kirumbi, Leah, Ngwalle, Edward W, Makuta-Tlebere, Pulani. et al. (2001) .Diagnostic et traitement du cancer du col de l'utérus en Afrique orientale, centrale et australe *Chirenje*, .Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé : la revue internationale de santé publique : recueil d'articles 2001 ; 5 : 17-22.
86. Site : <https://www.santemagazine.fr/sante/examens-medicaux/prelevements/frottis/frottis-cervico-vaginal-pourquoi-ce-prelevement-comment-a-quel-prix-176921> (consulté le : le 25/08/2021).
87. Site : <https://www.pourquoidoctor.fr/MaladiesPkoidoc/893-Cancer-du-col-de-l-uterus-le-frottis-peut-sauver-des-vies> Publié le 26.08.2019 (consulté le 28/10/2021)
88. Société canada cancer <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/cervical/staging> (consulté 02/10/2021)
89. Site : <http://www.chirurgie-gynecologie.fr/page-chirurgie-gyn/laser-col.html>
90. Site : <https://www.concilio.com/gyn-symptomes-examens-chirurgies-en-gynecologie-obstetrique-conisation>