

LABORATOIRE DE BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA DIFFÉRENCIATION

# MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

PRÉSENTÉ EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE  
MASTER

Filière : Sciences Biologiques  
Spécialité : Biologie et Pathologie Cellulaire

Thème :

État des lieux du cancer du col de l'utérus dans la région Ouest  
d'Algérie

Soutenu le : 08/06/2023

■ Réalisé par :

M<sup>elle</sup> Ali chaouche Lylia & M<sup>elle</sup> Daoud Hanaa

■ Devant le jury composé de :

|                |                |                         |
|----------------|----------------|-------------------------|
| Président :    | Pr. Sahraoui.T | Université d'Oran 1 ABB |
| Examineur :    | Dr. Ghalek.M   | Université d'Oran 1 ABB |
| Encadrant :    | Pr. Seddiki.S  | Université d'Oran 1 ABB |
| Co-encadrant : | Dr. Houbad.N   | Médecin Biologiste      |

Année universitaire : 2022-2023

“Rien dans la vie ne doit être à redouter, il faut tout simplement tout  
comprendre”

—*Marie curie*—

# Remerciements

Premièrement et avant toute chose, nous remercions notre créateur, le bon dieu le tout miséricordieux et le tout puissant qui nous a donné le privilège d'être en bonne santé, d'avoir de la volonté, du courage et de la patience durant notre parcours acharné envers le savoir scientifique et nous a permis de réaliser ce mémoire de fin d'études " الحمد لله ".

Nos sincères remerciements vont à notre encadrante et responsable de la spécialité " Biologie et pathologie cellulaire " **Professeur Seddiki.S** qui nous a orientées, conseillées et dirigées du début jusqu'à la fin de la réalisation de cet humble travail. Nous espérons que vous trouviez ici l'expression de notre profond respect et nos gratitudee quant à votre disponibilité et le temps que vous nous aviez consacré.

Nous adressons nos vifs remerciements au **Docteur Houbad.N** d'avoir accepté de nous co-encadrer et de nous ouvrir les portes de son laboratoire avec un grand sourire afin d'effectuer notre stage, merci pour votre gentillesse et votre aide qui nous a tellement été utile.

Nous remercions énormément le chef de service du laboratoire d'anatomie pathologie du CHU d'Oran, **Docteur Belbachir.B** et son équipe de nous avoir donné l'opportunité d'effectuer notre stage au sein de leur établissement. Merci pour votre accueil, votre gentillesse et vos précieuses informations scientifiques qui nous ont été fournies.

Nous remercions également le chef de service d'oncologie du CHU d'Oran, **Professeur Bousahba.A** et **Professerur Rabeh.A** de nous avoir permis de récolter les données au sein de leur service.

Notre travail ne pouvait pas avoir de valeur sans la contribution des membres du jury dont on tient à remercier fortement, **Professeur Sahraoui.T** qui nous a fait l'honneur d'être le président de jury et **Docteur Ghalek.M** qui a accepté d'examiner notre travail. Veuillez acceptez nos sincères remerciements d'avoir accepté d'évaluer notre travail et d'avoir bien voulu nous honorer par votre présence malgré vos lourdes responsabilités.

Nous tenons à remercier tous les professeurs de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie d'Oran 1 et en particulier ceux qui nous ont enseignés pendant nos cinq années de formation.

Nos remerciements s'étendent à tous ceux qui ont participé de près ou de loin pour élaborer ce travail.

Enfin, nous prions dieu pour tous les malades, qu'une guérison définitive leur soit accordée ne laissant derrière aucun mal.



## *Dédicaces....*

Je suis honorée de dédier ce modeste travail, fruit de longues heures de recherches intenses à toutes les personnes qui m'ont accompagné tout au long de mon parcours universitaire et qui m'ont aidé à réaliser cette étape importante de ma vie qui signifie beaucoup pour moi.

### **À mes très chers parents, mon pilier dans la vie**

Aucun mot ne pourrait vous décrire ma gratitude, ma fierté d'être votre enfant. Je tiens à vous remercier fortement pour votre amour, votre soutien inconditionnel et vos encouragements qui ont toujours été une source de motivation depuis toute petite. Votre confiance constante en moi m'a poussé à dépasser les obstacles que j'ai rencontrés durant mon aventure académique et rester concentrée sur mon objectif. Rien de tout ça n'aurait été possible sans votre présence, je vous en serais éternellement reconnaissante.

Vous rendre fiers de part ma réussite était ma priorité.

### **À mes sœurs, Ceryne et Rihem.**

Je vous remercie énormément du fond du cœur pour vos encouragements et vos conseils judicieux. Vous aviez toujours été là à m'écouter et à me soutenir moralement. Je voulais profiter de l'occasion pour vous dire que je suis très fière de vous et je vous souhaite à mon tour tout le succès que vous méritez. Que dieu puisse faire en sorte que nos liens fraternels resteront éternellement soudés.

À **Amine**, je te remercie infiniment pour tout ce que tu as fait pour moi tout au long de mon parcours universitaire. Tu as été toujours là, m'offrant un soutien d'une importance cruciale et une épaule solide sur laquelle m'appuyer lorsque les choses me semblaient insurmontables.

À ma meilleure amie **Batoul**, merci d'avoir été toujours là pour moi dans les bons comme dans les mauvais moments. Notre amitié est précieuse à mes yeux, je suis chanceuse de t'avoir à mes côtés. Sache que peu importe les défis de la vie que nous allons affronter, nous allons continuer à nous soutenir mutuellement.

À mon amie d'enfance **Nesrine**, je te remercie pour ta présence, ton aide et tes conseils, que notre amitié perdure à jamais, qu'elle soit solide et résistante à toutes les épreuves de la vie.

À mes camarades de classe, mes sœurs de cœur, **Ibtissem, Meroua, Hanane, Marwa, Rania et Rahma**. Tous les bons moments passés avec vous resteront gravés à jamais dans ma mémoire. Merci pour votre présence, je vous souhaite une bonne continuation dans votre avenir professionnel.

À mon binôme **Daoud Hanaa**, merci pour ta collaboration. Notre détermination était la clé de notre réussite amplement méritée.

À tous **mes enseignants**, la qualité de vos enseignements et votre passion pour la recherche ont été une source d'inspiration pour moi. Votre expertise et votre guidance m'ont permis d'acquérir des compétences et un bagage scientifique dont je suis fière. Je suis honorée de vous dédier ce mémoire en signe de mon respect et de ma reconnaissance.

Encore une fois, je vous remercie tous pour votre contribution précieuse et votre bienveillance à mon égard qui ont grandement enrichi ce mémoire. Grâce à vous j'ai été en mesure de réaliser ce travail de fin d'étude dont je suis convaincue et fière.

*Lylia A-C*



## *Dédicaces....*

*Toutes les lettres ne sauront trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance. Aussi, c'est tout simplement : Je dédie ce mémoire...*

### *À mes chers parents,*

*Je crois aujourd'hui avoir réalisé un de vos rêves. A vous qui avez supporté mon absence loin de vous, grâce à vos invocations j'ai pu affronter les difficultés et braver tous les obstacles pour réussir. Aucune dédicace n'exprime mon amour, mon appréciation et ma considération pour tous les sacrifices que vous avez fait. Puisse Allah, vous accorder santé, bonheur et longue vie et me donner la force pour compléter le chemin et vous rendre fiers de moi.*

### *À mon frère **Ihab**, mes soeurs **Safaa** et **Feriel***

*Ceux qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail.*

### *À mes très chères "grand-mères"*

*Grâce à vos invocations qui m'ont soutenu durant tout mon chemin de vie.*

*À mes chers neveux et chères nièces que j'aime énormément.*

*À mon cher binôme **Ali chaouche Lyli**.*

*À tous mes **enseignants** de la première année primaire jusqu'à cette année.*

*À tous les étudiants de la promotion de master II Biologie et pathologie cellulaire 2022-2023.*

## ***Daoud Hanaa***



## Résumé :

Le cancer du col de l'utérus est le 4<sup>ème</sup> cancer gynécologique dans le monde, il se développe suite à la présence et la persistance de l'infection par le papillomavirus humain à haut risque « HPV-HR » reconnue comme parmi les plus fréquentes des infections sexuellement transmissibles, ce virus est associé à d'autres facteurs qui contribuent au processus de la cancérogénèse.

Cette pathologie met plusieurs années à se développer, par conséquent elle est relativement facile à prévenir et justifie donc son dépistage. À ce jour, les 2 méthodes les plus utilisées pour la prévention en Algérie sont le test HPV et le frottis cervico-utérin « FCU ».

Le but de notre étude était de mettre en évidence le profil clinique et histologique mais aussi de déterminer les facteurs de risque (cofacteurs) impliqués dans l'apparition et le développement du cancer du col utérin chez quelques patientes habitant la wilaya d'Oran, et pour cela nous avons effectué deux études rétrospectives afin de déceler ces facteurs de risque et pour démontrer les techniques utilisées pour le diagnostic et la prévention : RT-PCR et l'étude anatomopathologique.

Les résultats de notre étude confirment que la précocité de l'activité sexuelle, la multiparité et l'âge de la ménarche précoce sont des facteurs de risques ayant un rôle majeur dans le développement du cancer du col utérin. Les patientes algériennes sont diagnostiquées à un stade avancé et cela est en raison du manque de dépistage.

Le cancer du col de l'utérus constitue donc un véritable problème de santé publique en Algérie.

C'est la raison pour laquelle ces résultats doivent être complétés par d'autres études réalisées sur de larges cohortes afin d'établir réellement les principaux facteurs de risque et il serait plus que judicieux de promouvoir des campagnes de sensibilisation concernant la prévention et d'intégrer un programme de vaccination en Algérie chez les jeunes filles.

**Mots clés :** Cancer du col, Papillomavirus, Facteurs de risque, Dépistage, Vaccination, RT-PCR, Frottis cervico-utérin.

## **Abstract :**

Cervical cancer is the 4th gynecological cancer in the world, it develops as a result of the presence and persistence of the infection with the high risk human papillomavirus "HPV-HR" recognized as one of the most frequent sexually transmitted infections, this virus is associated with other factors that contribute to the process of carcinogenesis.

This pathology takes several years to develop, therefore it is relatively easy to prevent and therefore justifies screening. To date, the 2 most used methods for prevention in Algeria are the HPV test and the cervico-uterine smear test " Pap test ".

The aim of our study was to highlight the clinical and histological profile but also to determine the risk factors (cofactors) involved in the occurrence and development of cervical cancer at some patients living in the wilaya of Oran, and for this we conducted two retrospective studies to detect these risk factors and to demonstrate the techniques used for diagnosis and prevention : RT-PCR and anatomopathological study.

The results of our study confirm that early sexual activity, multiparity and early menarche are risk factors with a major role in the development of cervical cancer. Algerian patients are diagnosed at an advanced stage and this is due to the lack of screening.

Cervical cancer is therefore a real public health problem in Algeria. This is why these results must be completed by other studies carried out on large cohorts in order to really establish the main risk factors and it would be more than judicious to promote awareness campaigns concerning prevention and to integrate a vaccination program in Algeria among young girls.

**Keywords :** Cervical cancer, HPV, Risk factors, Screening, Vaccination, RT-PCR, Pap test.

## ملخص:

سرطان عنق الرحم هو رابع سرطان نسائي في العالم، يتطور نتيجة لوجود واستمرار الإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري عالي الخطورة الذي يُعرف بأنه أحد أكثر أنواع العدوى المنقولة جنسيًا، يرتبط هذا الفيروس بعوامل أخرى تساهم في عملية التسرطن.

يستغرق تطور هذا المرض عدة سنوات، لذلك من السهل نسبيًا منعه وبالتالي يبرر فحصه. حتى الآن، فإن الطريقتين المستخدمتين للوقاية في الجزائر هما اختبار فيروس الورم الحليمي البشري واختبار مسحة عنق الرحم.

كان المهدف من دراستنا تسليط الضوء على السمات السريرية والنسجية ولكن أيضًا تحديد عوامل الخطر المشاركة في ظهور وتطور سرطان عنق الرحم لدى بعض المرضى الذين يعيشون في ولاية وهران، ولهذا قمنا بتنفيذ دراستين بأثر رجعي من أجل الكشف عن عوامل الخطر هذه وإظهار التقنيات المستخدمة للتشخيص والوقاية: تفاعل البوليميراز المتسلسل بالزمن الحقيقي والدراسة التشريحية المرضية.

تؤكد نتائج دراستنا أن النشاط الجنسي المبكر، تعدد الولادات وعمر الحيض المبكر عوامل خطر لها دور رئيسي في تطور سرطان عنق الرحم. يتم تشخيص المرضى الجزائريات في مرحلة متقدمة وهذا بسبب نقص الفحص.

سرطان عنق الرحم هو مشكلة صحية عامة حقيقية في الجزائر. هذا هو السبب في ضرورة استكمال هذه النتائج بدراسات أخرى تجري على مجموعات كبيرة من أجل تحديد عوامل الخطر الرئيسية بالفعل وسيكون من الحكمة تعزيز حملات التوعية المتعلقة بالوقاية ودمج برنامج التطعيم في الجزائر للصغيرات.

**الكلمات المفتاحية :** سرطان عنق الرحم ، فيروس الورم الحليمي البشري ، عوامل الخطر ، الفحص ، التطعيم، تفاعل البوليميراز المتسلسل بالزمن الحقيقي، اختبار مسحة عنق الرحم.

## *Table des matières :*

Remerciements

Dédicaces

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

### **I. Introduction**

### **II. Revue bibliographique**

#### **Chapitre I : Les papillomavirus humains "HPV"**

|                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>I. Définition :</b> .....                                                    | <b>2</b>  |
| <b>II. Caractéristiques spécifiques :</b> .....                                 | <b>2</b>  |
| <b>II.1. Structure :</b> .....                                                  | <b>2</b>  |
| <b>II.1.1. Capside :</b> .....                                                  | <b>3</b>  |
| <b>II.1.2. Génome :</b> .....                                                   | <b>3</b>  |
| <b>III. Classification des HPV :</b> .....                                      | <b>5</b>  |
| <b>III.1. Classification basée sur la séquence génomique :</b> .....            | <b>5</b>  |
| <b>III.2. Classification basée sur le tropisme :</b> .....                      | <b>6</b>  |
| <b>III.3. Classification selon le potentiel oncogène :</b> .....                | <b>7</b>  |
| <b>IV. Expression et fonction des protéines virales :</b> .....                 | <b>8</b>  |
| <b>IV.1. Contrôle de l'expression :</b> .....                                   | <b>8</b>  |
| <b>IV.2. Fonctions des protéines virales :</b> .....                            | <b>9</b>  |
| <b>V. Transmission des HPV :</b> .....                                          | <b>11</b> |
| <b>V.1. Transmission sexuelle :</b> .....                                       | <b>11</b> |
| <b>V.2. Transmission non sexuelle :</b> .....                                   | <b>11</b> |
| <b>VI. Le cycle viral des HPV :</b> .....                                       | <b>12</b> |
| <b>VI.1. Attachement du virus à la cellule hôte " entrée du virus " :</b> ..... | <b>13</b> |

|                                                                             |           |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>VI.2.Pénétration et décapsidation :</b>                                  | <b>13</b> |
| <b>VI.3.Réplication du cycle virale :</b>                                   | <b>14</b> |
| <b>VI.4.Assemblage et libération de nouveaux virions :</b>                  | <b>14</b> |
| <b>VII.La réponse immunitaire contre l'HPV :</b>                            | <b>15</b> |
| <b>VII.1.Immunité à médiation humorale :</b>                                | <b>15</b> |
| <b>VII.2.Immunité à médiation cellulaire :</b>                              | <b>16</b> |
| <b>VIII.Échappement à la réponse immunitaire :</b>                          | <b>17</b> |
| <b>IX.Diagnostic des HPV :</b>                                              | <b>18</b> |
| <b>IX.1.Réaction de polymérisation en chaine " PCR " :</b>                  | <b>18</b> |
| <b>IX.2.Réaction de polymérisation en chaine en temps réel " RT-PCR " :</b> | <b>19</b> |
| <b>IX.3.Immunohistochimie " IHC " :</b>                                     | <b>19</b> |
| <b>IX.4.Test HPV :</b>                                                      | <b>19</b> |
| <b>IX.5.Test rapide HPV (autotest) :</b>                                    | <b>19</b> |

## **Chapitre II: Le cancer du col de l'utérus**

|                                                                        |           |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>I.Définition du cancer</b>                                          | <b>20</b> |
| <b>II.Rappels anatomiques et histologiques :</b>                       | <b>20</b> |
| <b>II.1.L'anatomie de l'utérus :</b>                                   | <b>20</b> |
| <b>II.2.L'anatomie du col de l'utérus :</b>                            | <b>21</b> |
| <b>II.3.L'histologie du col de l'utérus : (anatomie microscopique)</b> | <b>21</b> |
| <b>III.Définition du cancer du col de l'utérus :</b>                   | <b>26</b> |
| <b>IV.Histoire naturelle du cancer du col utérin :</b>                 | <b>26</b> |
| <b>IV.1.Relation entre HPV et cancer utérin :</b>                      | <b>26</b> |
| <b>IV.2.Lésions précancéreuses :</b>                                   | <b>29</b> |
| <b>V.Types de cancers du col utérin (histopathologie) :</b>            | <b>33</b> |
| <b>VI.Classification (stratification) des lésions cancéreuses :</b>    | <b>34</b> |
| <b>VII.Épidémiologie du cancer du col utérin :</b>                     | <b>36</b> |
| <b>VII.1.Dans le monde :</b>                                           | <b>36</b> |
| <b>VII.2.En Afrique :</b>                                              | <b>37</b> |
| <b>VII.3.En Algérie :</b>                                              | <b>39</b> |
| <b>VIII.Cofacteurs de la carcinogénèse :</b>                           | <b>40</b> |
| <b>VIII.1.Facteurs environnementaux (exogènes) :</b>                   | <b>40</b> |
| <b>VIII.2.Facteurs liés à l'hôte (endogène) :</b>                      | <b>41</b> |
| <b>VIII.3.Facteurs viraux :</b>                                        | <b>42</b> |

|                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>IX.Prévention du cancer du col de l'utérus :</b>              | <b>42</b> |
| <b>IX.1.Prévention primaire (Vaccination) :</b>                  | <b>42</b> |
| <b>IX.1.1.Vaccination prophylactique (anti-papillomavirus) :</b> | <b>43</b> |
| <b>IX.1.2.Vaccination thérapeutique :</b>                        | <b>45</b> |
| <b>IX.2.Prévention secondaire (Dépistage) :</b>                  | <b>45</b> |
| <b>IX.3.Prévention par antioxydants :</b>                        | <b>45</b> |
| <b>X.Symptômes du cancer du col utérin :</b>                     | <b>46</b> |
| <b>XI.Diagnostic :</b>                                           | <b>48</b> |
| <b>XI.1.Examen clinique :</b>                                    | <b>48</b> |
| <b>XI.2.Examen cytologique :</b>                                 | <b>48</b> |
| <b>XI.3.Examens histologiques :</b>                              | <b>49</b> |
| <b>XII.Traitement du cancer du col utérin :</b>                  | <b>53</b> |
| <b>XII.1.Chirurgie :</b>                                         | <b>53</b> |
| <b>XII.2.Chimiothérapie :</b>                                    | <b>54</b> |
| <b>XII.3.Radiothérapie :</b>                                     | <b>54</b> |
| <b>XII.4.Thérapie ciblée :</b>                                   | <b>55</b> |
| <b>XII.5.L'immunothérapie :</b>                                  | <b>55</b> |

### **III.Partie pratique**

#### **Matériel et méthodes**

|                                                              |           |
|--------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>I.Objectifs de ce travail :</b>                           | <b>57</b> |
| <b>II.État des lieux :</b>                                   | <b>57</b> |
| <b>III.Les considérations éthiques et administratives :</b>  | <b>57</b> |
| <b>IV.La population étudiée :</b>                            | <b>58</b> |
| <b>IV.1.Les critères d'inclusion :</b>                       | <b>58</b> |
| <b>IV.2.Les critères d'exclusion :</b>                       | <b>58</b> |
| <b>IV.3.La méthode d'échantillonnage :</b>                   | <b>58</b> |
| <b>V.Matériel et méthodologie de pratique :</b>              | <b>60</b> |
| <b>V.1.Etude cytologique " le frottis cervico-utérin " :</b> | <b>60</b> |
| <b>V.2.Etude anatomopathologique :</b>                       | <b>62</b> |
| <b>V.3.Etude immunohistochimique " IHC " :</b>               | <b>73</b> |
| <b>VI.Le plan d'analyse des données :</b>                    | <b>80</b> |

#### **Résultats**

|                                            |           |
|--------------------------------------------|-----------|
| <b>I.Description générale de l'étude :</b> | <b>81</b> |
|--------------------------------------------|-----------|

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| II.Répartition des patientes en fonction de la tranche d'âge : .....                                   | 81 |
| III.Répartition des patientes en fonction du contrôle de la RT-PCR :.....                              | 82 |
| IV.Facteurs de risque : .....                                                                          | 83 |
| IV.1.Répartition des patientes en fonction de la tranche d'âge : .....                                 | 83 |
| IV.2.Répartition des patientes en fonction de la ménarche :.....                                       | 84 |
| IV.3.Répartition des patientes en fonction de la tranche d'âge du début de l'activité sexuelle : ..... | 85 |
| IV.4.Répartition des patientes en fonction de la parité : .....                                        | 86 |
| V.Étude clinique : .....                                                                               | 86 |
| V.1.Répartition des patientes en fonction des circonstances de découvertes .....                       | 86 |
| V.2.Répartition des patientes en fonction du stade tumoral : .....                                     | 87 |
| VI.Étude histologique (Répartition des patientes en fonction du type histologique) : ....              | 88 |

## Discussion

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| I.Facteurs de risques : .....                        | 89 |
| I.1.L'âge : .....                                    | 89 |
| I.2.La ménarche : .....                              | 90 |
| I.3.Le début de l'activité sexuelle : .....          | 90 |
| I.4.Parité : .....                                   | 90 |
| II.Étude clinique : .....                            | 90 |
| II.1.Motifs de consultation : .....                  | 90 |
| II.2.Stade tumoral : .....                           | 91 |
| III.Étude histologique " type histologique " : ..... | 91 |

## IV. Conclusion et perspectives

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| Références bibliographiques ..... | 98  |
| Annexes .....                     | 111 |

### *Liste des figures :*

|                                                                                                                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Figure 1 : Structure des HPV (Loonibha., 2022).....</b>                                                                                                                      | <b>2</b>  |
| <b>Figure 2 : Représentation schématique de la capside virale .....</b>                                                                                                         | <b>3</b>  |
| <b>Figure 3 : Organisation génomique du HPV .....</b>                                                                                                                           | <b>4</b>  |
| <b>Figure 4 : Classification phylogénétique des Papillomavirus.....</b>                                                                                                         | <b>5</b>  |
| <b>Figure 5 : Infection du col de l'utérus par le HPV .....</b>                                                                                                                 | <b>12</b> |
| <b>Figure 6 : Cycle virale de l'HPV .....</b>                                                                                                                                   | <b>15</b> |
| <b>Figure 7 : Schéma de la structure anatomique de l'utérus et du col de l'utérus.....</b>                                                                                      | <b>21</b> |
| <b>Figure 8 : Photographie légèrement agrandie montrant les différents types d'épithéliums<br/>constituant le col de l'utérus .....</b>                                         | <b>22</b> |
| <b>Figure 9 : A : Schéma de l'épithélium glandulaire / B : Coupe histologique de<br/>l'épithélium glandulaire.....</b>                                                          | <b>22</b> |
| <b>Figure 10 : A : Aspect macroscopique normal de la jonction pavimento-cylindrique<br/>(JPC) / B1: Schéma de la JPC/ B2 : Vue microscopique (coupe histologique) de la JPC</b> | <b>23</b> |
| <b>Figure 11 : Zone de remaniement du col de l'utérus.....</b>                                                                                                                  | <b>24</b> |
| <b>Figure 12 : A : Schéma des couches constituant l'épithélium pavimenteux /B : Coupe<br/>histologique des couches constituant l'épithélium pavimenteux.....</b>                | <b>25</b> |
| <b>Figure 13 : Évolution du cancer du col utérin dans le temps .....</b>                                                                                                        | <b>26</b> |
| <b>Figure 14 : Relation entre HPV et évolution du cancer du col utérin .....</b>                                                                                                | <b>27</b> |
| <b>Figure 15 : Schéma représentatif de l'interaction de l'oncoprotéine E6 avec la p53 .....</b>                                                                                 | <b>28</b> |
| <b>Figure 16 : Schéma représentatif de l'interaction de l'oncoprotéine E7 avec la pRb .....</b>                                                                                 | <b>29</b> |
| <b>Figure 17 : Classification histologique des différents grades de néoplasies cervicales<br/>intraépithéliales .....</b>                                                       | <b>30</b> |
| <b>Figure 18 : Schéma de l'évolution d'un épithélium normal vers un cancer invasif.....</b>                                                                                     | <b>32</b> |

|                                                                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 19 : Estimation des taux d'incidence standardisés sur l'âge (A) et de mortalité (B) par cancer du col de l'utérus dans le monde en 2020..... | 36 |
| Figure 20 : Estimation des taux d'incidence standardisés sur l'âge par cancer du col de l'utérus en Afrique en 2020 .....                           | 38 |
| Figure 21 : Estimation des taux de mortalité standardisés sur l'âge par cancer du col de l'utérus en Afrique en 2020 .....                          | 38 |
| Figure 22 : Etapes de la fabrication des vaccins.....                                                                                               | 44 |
| Figure 23 : Illustration d'un prélèvement utérin (frottis) .....                                                                                    | 48 |
| Figure 24 : Col négatif (A) et positif (B) à l'acide acétique .....                                                                                 | 50 |
| Figure 25 : Col négatif (A) et positif (B) au soluté de lugol. ....                                                                                 | 50 |
| Figure 26 : Illustration de la biopsie conique .....                                                                                                | 51 |
| Figure 27 : Solutions et colorants de la coloration Pap.....                                                                                        | 61 |
| Figure 28 : Photographie de montage des lames .....                                                                                                 | 62 |
| Figure 29 : Photographie d'une biopsie du col utérin fixé dans le formol .....                                                                      | 63 |
| Figure 30 : A : Mise en place de la biopsie dans une cassette/ B : Immersion de la cassette dans le formol .....                                    | 64 |
| Figure 31 : Photographie d'un automate de déshydratation .....                                                                                      | 66 |
| Figure 32 : Photographie des étapes réalisées manuellement pour la déshydratation ....                                                              | 66 |
| Figure 33 : Photographie de l'étape de l'imprégnation des cassettes dans la paraffine liquide dans l'étuve.....                                     | 67 |
| Figure 34 : Photographie de l'étape de l'inclusion à la paraffine .....                                                                             | 68 |
| Figure 35 : Photographie des différentes étapes de la confection des coupes histologiques .....                                                     | 69 |
| Figure 36 : Photographie des différentes solutions utilisées dans la coloration HE .....                                                            | 71 |
| Figure 37 : Photographie du montage des lames.....                                                                                                  | 72 |
| Figure 38 : Photographie des solutions utilisées pour la réhydratation.....                                                                         | 75 |
| Figure 39 : Photographie de l'étape du dépôt de la peroxydase block.....                                                                            | 77 |
| Figure 40 : Photographie de la chambre humide et noire .....                                                                                        | 76 |
| Figure 41 : Photographie des étapes du démasquage .....                                                                                             | 76 |
| Figure 42 : Photographie de la révélation avec le chromogène " DAB " .....                                                                          | 78 |
| Figure 43 : Distribution des patientes en fonction de la tranche d'âge .....                                                                        | 82 |
| Figure 44 : Variation des contrôles positifs chez les patientes .....                                                                               | 82 |
| Figure 45 : Courbe du résultat de la RT_PCR obtenue pour toutes les patientes .....                                                                 | 83 |
| Figure 46 : Distribution des patientes selon l'âge de la ménarche.....                                                                              | 84 |

|                                                                                                           |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Figure 47 : Distribution des patientes selon la tranche d'âge du début de l'activité sexuelle.....</b> | <b>85</b> |
| <b>Figure 48 : Distribution des patientes selon la parité .....</b>                                       | <b>86</b> |
| <b>Figure 49 : Distribution des patientes selon le stade tumoral .....</b>                                | <b>87</b> |
| <b>Figure 50 : Distribution des patientes selon le type histologique .....</b>                            | <b>88</b> |

### *Liste des tableaux :*

|                                                                                                            |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tableau I : La classification des HPV selon leur tropisme .....</b>                                     | <b>6</b>  |
| <b>Tableau II : Classification des HPV selon leur potentiel oncogénique.....</b>                           | <b>7</b>  |
| <b>Tableau III : Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN. ....</b>               | <b>31</b> |
| <b>Tableau IV : Classification FIGO 2018.....</b>                                                          | <b>35</b> |
| <b>Tableau V : Protocole de la coloration Papanicolau. ....</b>                                            | <b>61</b> |
| <b>Tableau VI : Protocole de la déshydratation. ....</b>                                                   | <b>65</b> |
| <b>Tableau VII : Protocole de la réhydratation.....</b>                                                    | <b>69</b> |
| <b>Tableau VIII : Propriétés des colorants. ....</b>                                                       | <b>70</b> |
| <b>Tableau IX : Protocole de la coloration Hématoxyline-éosine .....</b>                                   | <b>70</b> |
| <b>Tableau X : Protocole de la déshydratation.....</b>                                                     | <b>72</b> |
| <b>Tableau XI : Protocole de la réhydratation. ....</b>                                                    | <b>74</b> |
| <b>Tableau XII : Protocole de la contre coloration et déshydratation. ....</b>                             | <b>79</b> |
| <b>Tableau XIII : Distribution des patientes selon l'âge .....</b>                                         | <b>84</b> |
| <b>Tableau XIV : Distribution des patientes selon le motif de consultation .....</b>                       | <b>87</b> |
| <b>Tableau XV : Distribution des patientes selon le type histologique.....</b>                             | <b>88</b> |
| <b>Tableau XVI : Variation de l'incidence du cancer du col utérin en fonction de la tranche d'âge.....</b> | <b>89</b> |

### *Liste des abréviations et acronymes :*

**-AD : adénocarcinome**

**-ADN : acide désoxyribonucléique**

**-ARNm : acide ribonucléique messenger**

**ation mondiale de la santé**

**-ATP : adénosine triphosphate**

**-CAR : récepteur d'antigène chimérique**

**-CCU : cancer du col utérin**

**-CD4/CD8 : cluster de différenciation**

**-CEBD : carcinome épidermoïde bien différencié**

**-CEMD : carcinome épidermoïde moyennement différencié**

**-CENK : carcinome épidermoïde non kératinisant**

**-CHU : centre hospitalier universitaire**

**-CIL : lésion intra-épithéliale cervicale**

**-CIN : néoplasie intra-épithéliale cervicale**

**-CMH : complexe majeur d'histocompatibilité**

**-CPA : cellule présentatrice d'antigène**

- CPL : cytologie en phase liquide**
- DAB : di-amino-benzidine**
- EBRT : external Beam Radiation Therapy**
- FCU : frottis cervico-utérin**
- FDA : food and drug administration**
- FIGO : fédération internationale de gynécologie obstétrique**
- Globocan : global cancer observatory**
- HAS : haute autorité de santé**
- HE : hématoxyline-éosine**
- HLA : human leukocyte antigen**
- HPV : human papilloma virus**
- HPV-HR : human papilloma virus high risk**
- HSIL : high squamous intraepithelial lesion**
- IHC : immunohistochimie**
- IMRT : intensity-modulated radiotherapy**
- IRM : imagerie par résonance magnétique**
- IST : infection sexuellement transmissible**
- JPC : jonction pavimento-cylindrique**
- kDa : kilodalton**
- LCR : long control region**
- LEEP : Loop electro excision procedure**
- LSIL : low squamous intraepithelial lesion**
- NIH : national institutes of health**

- OMS : organisation mondiale de la santé**
- PAP : papanicolaou**
- Pb : paire de bases**
- PCR : réaction de polymérisation en chaîne**
- PH : potentiel hydrogène**
- pRB : protéine du rétinoblastome**
- RT-PCR : réaction de polymérisation en chaîne en temps réel**
- SCC : squamous cell carcinoma**
- SIL : lésion intra-épithéliale squameuse**
- TBS : tris buffered saline**
- TNM : tumor node metastasis**
- URR : upstream regulatory region**
- VIH : virus de l'immunodéficience humaine**
- VPL : pseudo particules virales**
- WHO : World Health Organization**
- ZR : zone de remaniement**

---

# INTRODUCTION

---

## Introduction

Le cancer du col de l'utérus est un problème majeur de santé publique. C'est une pathologie d'origine infectieuse « liée au papillomavirus », environ 99,7 % des cas sont dus à une infection génitale persistante à haut risque par le HPV.

Au niveau mondial, c'est l'un des cancers les plus fréquents chez les femmes avec approximativement 604 127 nouveaux cas signalés en 2020 par l'OMS. **(Okunade., 2020)**

En Algérie, le cancer du col utérin occupe la 2<sup>ème</sup> place avec une incidence de 8,7 pour 100 000 femmes. **(Boumansour et al., 2018)**

Il est vrai que l'élément majeur de cette maladie est l'infection au HPV. Cependant, il existe des cofacteurs impliqués dans son développement car l'infection elle-même n'est pas suffisante pour la genèse du carcinome. **(Kebbane et Saci., 2021)**

La maladie est en grande partie évitable. Environ 90 % des cancers du col de l'utérus surviennent dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire qui ne disposent pas de programmes organisés de dépistage et de vaccination contre le HPV. **(Cohen et al., 2019)**

Ceci dit, le cancer du col utérin peut être prévenu et traité avec succès dans la quasi-totalité des cas s'il est détecté tôt. Le dépistage et le diagnostic à un stade initial sont des stratégies essentielles pour la prise en charge rapide des patientes.

Le but de notre travail est de déterminer les principaux facteurs de risque “cofacteurs” impliqués dans l'apparition et le développement de ce cancer et de démontrer les techniques utilisées pour sa prévention et son diagnostic en Algérie précisément au sein de la wilaya d'Oran.

Afin que ce manuscrit soit bien organisé, nous l'avons réparti en deux parties.

La première est la partie bibliographique qui est constituée de deux chapitres. Le premier consiste en une revue de la littérature sur le HPV et le deuxième consiste en une revue de la littérature sur le cancer du col utérin.

La deuxième partie est la partie pratique dans laquelle nous expliquons la méthodologie de travail qui a été réalisée avec les résultats obtenus et leur interprétation de manière à répondre à notre problématique et atteindre nos objectifs.

# **REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**

---

## **CHAPITRE I :**

# **LES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS « HPV »**

---

## I. Définition :

Le papillomavirus humain « HPV » est un virus ubiquitaire très résistant aux conditions environnementales et physico-chimiques. (Almi *et al.*, 2022)

Ce virus est omniprésent, très ancien, très stable et épithéliotrope, c'est-à-dire qu'il infecte les cellules épithéliales cutanées et muqueuses provoquant des papillomes, soit des verrues ou des condylomes. (Kebbane et Saci., 2021)

Il existe plus de 200 groupes dont 40 d'entre eux peuvent être transmis par contact sexuel. La plupart des infections à HPV disparaissent d'elles-mêmes, mais il arrive que les infections durent plus longtemps et peuvent induire la transformation des cellules hôtes provoquant une malignité qui aboutit à des cancers tels que le cancer du col de l'utérus. (NIH., 2023)

## II. Caractéristiques spécifiques :

Les papillomavirus appartiennent à la famille des *Papillomaviridae*. Actuellement plus de 450 génotypes sont connus et certains ont été entièrement séquencés. (Rosalik *et al.*, 2021)

### II.1 Structure :

Les HPV sont de petits groupes de virus contagions de petite taille (de 52 à 55 nm de diamètre), non enveloppés.

Leurs génomes sont constitués de molécules d'ADN enveloppées dans des capsides icosaédriques nues. (Yu *et al.*, 2022) (Figure 1)

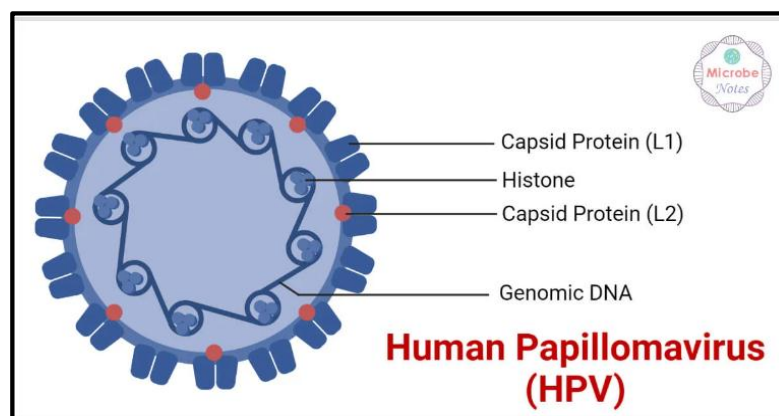


Figure 1 : Structure des HPV (Loonibha., 2022)

### II.1.1 Capside :

La capside est une structure protéique où est emballé le génome des papillomavirus. Elle se retrouve sous forme icosaédrique avec 72 capsomères (12 sont pentavalents et 60 sont hexavalents). Elle est constituée de deux protéines virales : une protéine majeure L1 (Late 1) et une protéine mineure L2 (Late 2) exprimées dans la couche granuleuse de l'épithélium.

\*La L1 a une taille de 55 kDa et représente 80 % des protéines virales.

\*La L2 a une taille de 70 kDa.

L'enveloppe virale contient 360 molécules de protéine L1 organisées en 72 capsomères et un nombre variable de molécules L2 qui ne sont pas entièrement exposées à la surface du virion.

(Loonibha., 2022) (Figure 2)

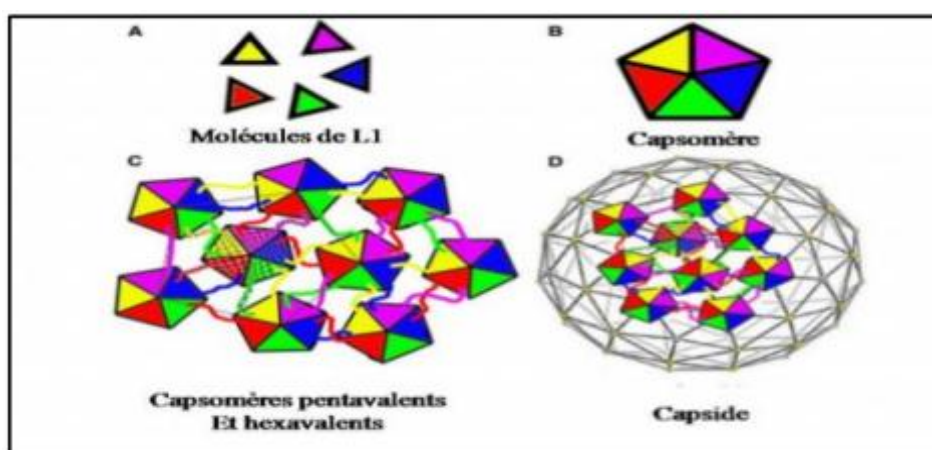


**Figure 2 : Représentation schématique de la capside virale**

(Kebbane et Saci., 2021)

### II.1.2 Génome :

Le matériel génétique du HPV est une molécule d'ADN circulaire bicaténaire d'environ 8000 pb associé à des protéines de type histone, un seul des deux brins est codant. (Hantz., 2021)

La spécificité du génome des papillomavirus est qu'il contient peu de gènes et tous les gènes sont exprimés à partir du même brin d'ADN en deux phases (précoce et tardive) grâce à la régulation des promoteurs de transcription. (Burley *et al.*, 2020) ; (Della Fera *et al.*, 2021)

Le génome contient 10 phases ouvertes de lectures (POL) chevauchant et qui sont transcrits en ARN polycistronique.

Il y'a 3 régions différentes : **(Figure 3)**

- ✧ Une région précoce E “ early ” qui est codante ;
- ✧ Une région tardive L “ late ” qui est codante ;
- ✧ Une région non codante de régulation LCR “ Long Control Region ” ou URR “ Upstream Regulatory Region ”. **(Hantz., 2021)**

La région E est subdivisée en six régions (E1, E2, E4, E5, E6 et E7), codant pour des protéines non structurales impliquées dans la réplication, la transcription et la conformation cellulaire. Chaque protéine a un rôle propre à elle comme :

\*Les protéines E6 et E7 sont impliquées dans la transformation néoplasique : E6 favorise l'altération de la protéine P53 et E7 favorise l'altération de la protéine Rb

\*La protéine E2 est impliquée dans la régulation et la transcription.

La région L code pour des protéines de structure qui forment la capside icosaédrique, dont la protéine L1 permet la reconnaissance et la liaison aux récepteurs cellulaires et la protéine L2 permet la maintenance de la capside et intervient dans l'assemblage des virions.

La Région LCR est située entre L1 et E6. De par son nom, elle est impliquée dans la régulation de l'expression des gènes et la réplication de l'ADN viral. **(Lepiller et al, 2021)**

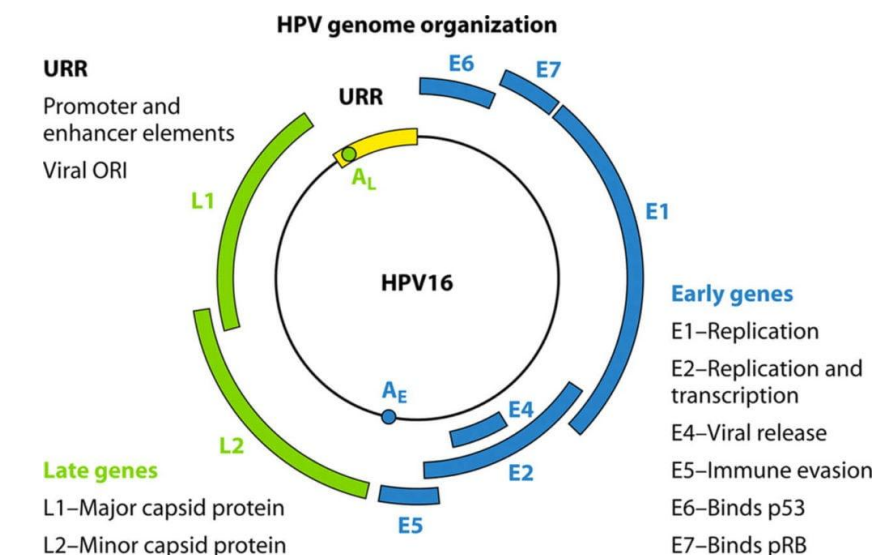


**Figure 3 : Organisation génomique du HPV**

**(Loonibha., 2022)**

### III. Classification des HPV :

La classification des HPV est basée sur leur génotype et l'analyse phylogénétique, leur tropisme (cutané ou muqueux) et leur potentiel oncogénique (haut ou bas risque). (Almi *et al.*, 2022)

#### III.1 Classification basée sur la séquence génomique :

C'est la séquence nucléotidique du gène L1 codant pour la principale protéine de capside, la protéine la plus conservée parmi les différents génomes des HPV, qui sert de base à la classification des papillomavirus. (Kebbane et Saci., 2021)

Ainsi, la famille des *Papillomaviridae* se compose de 16 genres distincts (désignés alpha à pi), parmi ces 16 genres, cinq sont liés au HPV : Alpha, Bêta, Gamma, Mu et Nu. (Jendoubi-Ferchichi *et al.*, 2018) (Figure 4)

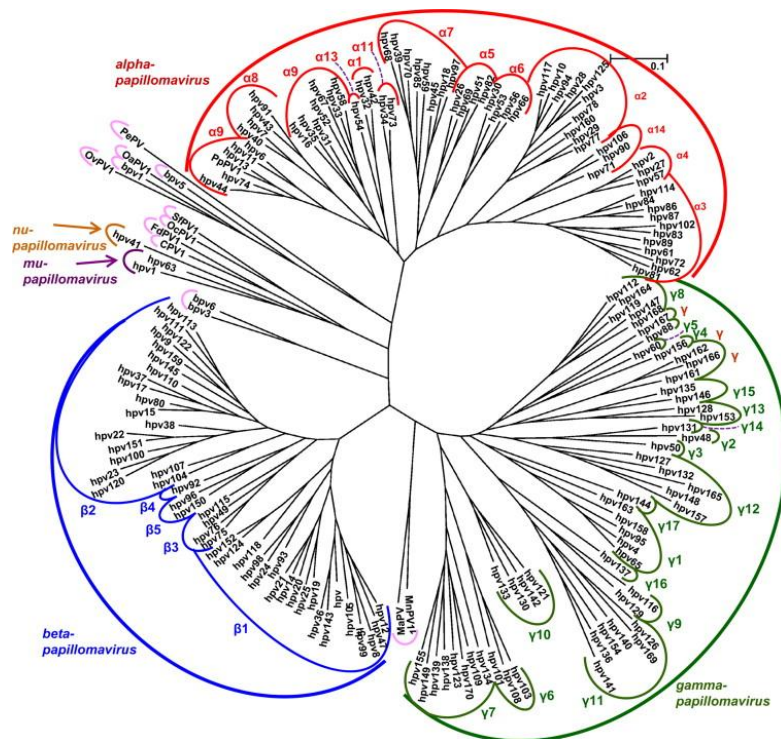


Figure 4 : Classification phylogénétique des Papillomavirus

(De villiers., 2013)

### III.2 Classification basée sur le tropisme :

Généralement, on distingue des papillomavirus humains ceux qui infectent les peaux et ceux qui infectent les muqueuses. Ceux qui infectent les muqueuses appartiennent au genre alpha-papillomavirus, tandis que ceux qui infectent la peau appartiennent principalement au genre beta-papillomavirus et gamma-papillomavirus.

Il y'a des types de HPV à tropisme muqueux et à tropisme cutané. Certains autres types de HPV n'ont pas de tropisme précis pour la peau ou les muqueuses, ils sont dits « Mixte ».

Le genre Alpha-papillomavirus présente les HPV à tropisme muqueux tandis que les HPV à tropisme cutané sont présentés par le genre bêta-papillomavirus et gamma papillomavirus ainsi que les genres mu et nu-papillomavirus. (Almi *et al.*, 2022) (Tableau I)

**Tableau I : La classification des HPV selon leur tropisme (Beaudin *et al.*, 2015)**

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

### III.3 Classification selon le potentiel oncogène :

Cette classification est basée sur les alphas papillomavirus qui ont été le centre de l'attention d'un grand nombre de recherches en raison de leur pouvoir oncogène, ils peuvent à la fois provoquer des pathologies cutanées et muqueuses. Ils sont classés en 2 catégories selon la capacité oncogène : HPV haut-risque et HPV faible-risque. **(Burd et Dean., 2016) (Tableau II)**

- ✧ Les HPV à bas-risque provoquent des verrues anogénitales bénignes de bas grade.
- ✧ Les HPV à haut-risque sont dit à potentiel oncogène élevé car lorsqu'ils persistent ils peuvent être à l'origine de développement de lésions précancéreuses et cancéreuses au niveau de différents sites anatomiques comme le col de l'utérus. **(SantosLopez et al., 2015)**

La co-infection par multiple types de HPV n'est pas rare (20% à 30% des cas recensés). A titre d'exemples l'association entre HPV à haut risque et à bas risque (HPV 16 et 52, HPV 16 et 68 et HPV 18 et 6/11). **(Beaudin et al., 2015)**

**Tableau II : Classification des HPV selon leur potentiel oncogénique**  
**(Beaudin et al., 2015)**

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

#### IV. Expression et fonction des protéines virales :

L'expression des protéines virales est finement régulée au cours du cycle viral qui est lui-même lié au programme de la différenciation cellulaire. **(Graham., 2017)**

##### IV.1 Contrôle de l'expression :

Le génome du HPV est transcrit à partir d'un seul brin d'ADN de manière polycistronique, ce qui signifie que plusieurs protéines peuvent être codées par une seule molécule d'ARNm.

Il y'a trois promoteurs au sein du HPV :

- Le promoteur précoce (P97 pour HPV16 et HPV31, et P105 pour HPV18) dans la région LCR ;
- Le promoteur tardif qui est régulé en fonction de la différenciation cellulaire et situé dans le cadre de lecture E7 (P670 pour HPV16, P742 pour HPV31) ;
- Le promoteur PE8 qui contrôle l'expression de la protéine E8<sup>E2</sup>. **(Burley et al., 2020)**

Le promoteur P97 dans HPV 16 est principalement contrôlé par la protéine virale E2 en plus des facteurs de transcription qui se lient à des séquences spécifiques au sein de la région LCR. Cette région contient quatre sites de liaison E2 (E2BS : E2 Binding site) et les principaux facteurs impliqués dans la transcription sont SP1 (Specificity Protein 1) et TFIID (Transcription Factor Polymerase II). SP1 est situé en amont des sites de liaison E2 dans la région promotrice près du site d'initiation de la transcription, et TFIID est un facteur de transcription général recruté par la boîte TATA présente dans le promoteur viral en amont du site d'initiation de la transcription. **(Ribeiro et al., 2018)**

Le site de démarrage de la transcription se trouve environ à 90 pb en aval du site de liaison à E1, un segment d'environ 45 pb au sein de ces 90 pb contient un site de liaison SP1 chevauchant E2BS\*3 et une TATA box chevauchant E2BS\*4. **(Ribeiro et al., 2018)**

Au cours du cycle viral, l'activité transcriptionnelle du promoteur P97 est réprimée par E2 pour maintenir de faibles niveaux d'expression des protéines E6 et E7. E2 se lie aux sites E2BS situés près de la boîte TATA des promoteurs P97 dans HPV16 et HPV18 provoquant un encombrement stérique au site d'initiation de la transcription et interférant avec la liaison de facteurs de transcription tels que TFIID et SP1. **(Burley et al., 2021)**

Le promoteur tardif contrôle l'expression des transcrits codant les protéines virales tardives retrouvés en grande quantité que dans les kératinocytes différenciés. Il régule également

certaines gènes comme E1, E2, E1<sup>E4</sup> et E5 impliqués dans l'amplification du génome viral. Ainsi, le promoteur tardif stimule l'expression des gènes E1 et E2 conduisant à la synthèse des protéines de la capsid dans les couches différenciées de l'épithélium. **(Songock *et al.*, 2017)**

De plus, la protéine E8<sup>E2</sup> des HPV 16, 18 et 31 agit comme un puissant répresseur de la transcription virale. **(Burley *et al.*, 2020)**

#### IV.2 Fonctions des protéines virales :

Les protéines d'HPV ont de nombreuses fonctions qui interviennent à différentes étapes du cycle viral.

La protéine E1 est une hélicase ATP-dépendante de 600 à 650 acides aminés, c'est la seule enzyme codée par le génome des HPV. Elle est impliquée dans la réplication du génome viral, en s'assemblant en double-hexamère au niveau de l'origine virale de réplication, initie la fourche de réplication et interagit avec les facteurs cellulaires de réplication de l'ADN. **(Kebbane et Saci., 2021)**

La protéine E2 est exprimée à partir de l'ensemble de l'ORF E2 consiste en un domaine de « transactivation » N-terminal lié à un domaine de liaison/dimérisation d'ADN Cterminal. Les deux domaines sont reliés par une séquence de liaison flexible, souvent appelée « charnière ». Elle est essentielle au déroulement du cycle viral, elle intervient dans la régulation de la transcription virale en inhibant la transcription des oncogènes E6 et E7 par un mécanisme d'encombrement stérique au niveau du LCR. Cette protéine participe également à l'initiation de la réplication du génome viral en recrutant la protéine E1 au niveau de l'origine de réplication et stabilise la ségrégation des épisomes viraux au cours de la mitose. **(Kebbane et Saci., 2021)**

La protéine E4 est codée par le gène E4 situé dans la séquence du gène E2. C'est le produit d'un épissage alternatif dont le transcrit majoritaire appelé E1<sup>E4</sup>. Au cours du cycle viral le produit du transcrit E1<sup>E4</sup> est détecté lors des dernières étapes du cycle végétatif, juste avant l'expression des protéines tardives de capsid L1 et L2. Comme elle contribue à l'amplification du génome viral, ainsi qu'à la synthèse et à la libération des virions néoformés. **(Hochmann *et al.*, 2020)**

Les protéines E5, E6 et E7 stimulent la prolifération et la survie des cellules des couches épithéliales profondes et fournissent un environnement propice à l'achèvement du cycle viral. Ces propriétés font que ces protéines ont un potentiel oncogène d'où le terme oncoprotéines . **(Hochmann *et al.*, 2020)**

La protéine E5 est une petite protéine transmembranaire avec 83 acides aminés principalement localisés dans la membrane intracellulaire du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi. Elle joue un rôle dans la modulation du système immunitaire et dans la progression maligne de la cellule. **(Estêvao et al., 2019)**

La protéine E6 est une protéine localisée principalement dans le noyau avec 150-160 acides aminés et deux motifs de liaison au zinc. Elle intervient dans l'inhibition de l'apoptose et permet aux cellules à défaut génomique de survivre et proliférer en ciblant les molécules associées avec l'activation de l'apoptose. Son rôle le plus important est sa capacité à dégrader la protéine p53. **(Pal et Kundu., 2019)**

Parmi tous les oncogènes HPV, la protéine E7 a été la première protéine oncogène découverte. C'est une phosphoprotéine relativement petite d'environ 100 acides aminés, son rôle le plus important est l'inhibition de la protéine du rétinoblastome (pRB) afin de réaliser une prolifération cellulaire sans restriction. Lorsque les cellules ne sont pas préparées à rentrer en phase S, la protéine pRB se lie au facteur de transcription E2F pour les empêcher de transcrire les gènes requis en phase S. En cas d'infection par le HPV, E7 cible pRB ce qui libère le facteur E2F forçant ainsi les cellules à entrer prématurément en phase S. **(Pal et Kundu., 2019)**

La protéine L1 interagit avec les héparanes sulfate de l'hôte pour permettre un attachement initial du virus à la cellule hôte afin de permettre une infection réussie.

La protéine L2 a un rôle principal dans l'entrée et le transport du génome viral et dans l'encapsidation, elle facilite l'encapsidation du génome viral. **(Denis et Hantz., 2016)**

## V. Transmission des HPV :

La transmission des HPV se fait généralement par un contact direct, peau-peau, peau-muqueuse ou muqueuse-muqueuse. Cependant, bien que la contagion de ce virus soit l'une des infections sexuellement transmissibles les plus courantes dans le monde, il peut également être transmis de manière non sexuelle par des voies verticales (de la mère à l'enfant pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement) et horizontales (par contact indirect avec des objets contaminés). En effet, la séropositivité au virus a été détectée chez des enfants et des adolescents qui n'ont pas été exposés sexuellement. (Sabeena *et al.*, 2017)

### V.1 Transmission sexuelle :

La transmission sexuelle lors des rapports intimes avec pénétration vaginale ou anale est la voie majeure de transmission des HPV. Plus la charge virale est importante chez l'un des deux partenaires plus l'autre partenaire est susceptible d'être infecté.

Une transmission sexuelle sans pénétration est également possible, par contacte digitogénitale ou orogénitale lors des jeux érotiques entre les deux partenaires. Par conséquent, il est très difficile de prévenir la transmission.

En effet, même les méthodes de contraception dites de barrières (comme les préservatifs) ne sont que partiellement efficaces car le virus peut être présent sur la plupart de la zone anogénitale (y compris des zones non protégées par le préservatif) et il peut demeurer infectieux pendant des années. (Kebbane et Saci., 2021)

### V.2 Transmission non sexuelle :

**\*La transmission verticale du HPV :** elle se produit généralement lors de l'accouchement par contact direct du fœtus avec les cellules infectées du col de l'utérus ou par césarienne en cas de rupture prématurée de la membrane. (Trottier *et al.*, 2016)

Il a également été récemment constaté que l'ADN d'HPV peut être présent dans l'appareil reproducteur ainsi que dans le lait maternel, ce qui suggère qu'il est donc possible que la transmission verticale des HPV puisse se produire de différentes manières.

**\*La transmission horizontale :** L'auto-hétéro inoculation de l'HPV surtout entre membre de la famille par contact direct peau à peau, auto-inoculation du virus de la main à la zone génitale des enfants. Les enfants peuvent contracter cette infection également des membres proches de

leurs familles pendant le nettoyage ou le changement de la couche. (Liu *et al.*, 2015) ; (Sabeena *et al.*, 2017)

Les HPV sont très stables dans l'environnement, ce qui permet une possibilité d'une transmission indirecte, soit sous forme de virions libres ou sous forme de cellules épithéliales chargées de virus.

L'ADN des HPV a été détecté sur les couvercles des sondes transrectales et transvaginales, sur les spéculs insérées dans les vagins des femmes ainsi que les gants chirurgicaux et ça après désinfection chimique. (Liu *et al.*, 2015) ; (Egawa *et al.*, 2021)

## VI. Le cycle viral des HPV :

Il est lié au programme de différenciation des cellules infectées, ce qui implique une coordination entre l'expression de différents produits de gènes viraux et la progression des cellules infectées vers la surface de l'épithélium. (Guedouah et Rahoui., 2021)

Malgré la variabilité génétique des HPV, le mécanisme reste similaire chez tous les types. (Kombe *et al.*, 2021)

Le HPV se fixe par l'intermédiaire de récepteurs cellulaires sur les kératinocytes des couches basales des épithéliums et la progression du cycle de réplication virale se fera en parallèle avec la différenciation des cellules épidermiques. (Bernichon *et al.*, 2019)

Au niveau du col de l'utérus, les HPV peuvent atteindre les cellules épithéliales soit au profit de microlésions de l'épithélium, soit directement au niveau de la zone de transformation entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol. (Almi *et al.*, 2022) (Figure 5)

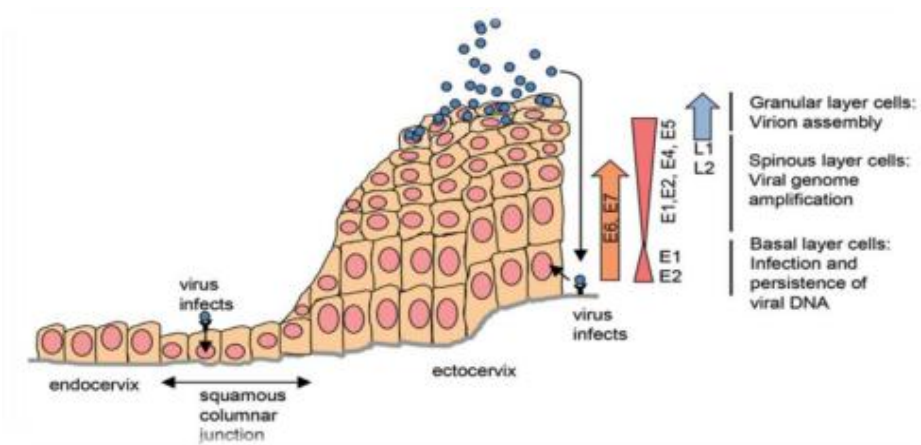


Figure 5 : Infection du col de l'utérus par le HPV

(Graham., 2017)

### **VI.1 Attachement du virus à la cellule hôte “ entrée du virus ” :**

Tout commence par un processus de reconnaissance entre le motif antigénique unique présent à la surface du virus et les récepteurs spécifiques présents à la surface de la cellule cible. **(Beaudin *et al.*, 2015)**

Une fois qu'une correspondance est établie, le virus se fixe et les interactions de liaison initiales dépendent de la protéine de capsid L1, tandis que L2 reste enfouie profondément à l'intérieur de la surface de la capsid. Le virus se fixe d'abord à la membrane basale puis à la surface cellulaire, où il interagit avec les protéoglycanes sulfates d'héparane (HSPG), principalement le Syndican-1 et le Syndican-4, qui sont exprimés à des niveaux plus élevés sur les bords des plaies où ils interviennent dans la cicatrisation. **(Ozbun., 2019) ; (Kombe *et al.*, 2021)**

Au cours de la liaison HSPG, la capsid virale subit des changements conformationnels, exposant la partie N-terminale de la protéine L2 contenant un site de clivage de la furine. Par conséquent, la furine clive la protéine L2, révélant un nouveau site de liaison et conduisant au transfert sur un deuxième récepteur ; les intégrines alpha 6 et bêta 4.

De plus, des études ont montré que la laminine, une protéine de la membrane basale et un ligand des intégrines, peut piéger les virions HPV 11 et faciliter leur interaction avec les cellules épithéliales exprimant l'intégrine alpha 6. **(Kombe *et al.*, 2021)**

### **VI.2 Pénétration et décapsidation :**

De toute évidence, la manière dont le HPV pénètre dans les cellules cibles varie en fonction du génotype viral. L'entrée se fait par endocytose, médiée par des vésicules de clathrine pour HPV16 ou 18, et par des cavéoles pour HPV31. **(Siddiqi *et al.*, 2018)**

Une fois à l'intérieur de la cellule, le virus quitte la vésicule endocytaire et la protéine L1 est dégradée. Le complexe du génome viral L2 traverse ensuite le réseau de microtubules et atteint le noyau de la cellule infectée en interagissant avec la dynéine, une protéine motrice des microtubules. C'est là que la réplication de l'ADN viral et la production de protéines virales commencent. **(Aksoy *et al.*, 2017)**

### VI.3 Réplication du cycle virale :

Comme pour de nombreux autres virus à ADN, la réplication de l'ADN viral du HPV se produit dans les parties nucléaires. Le virus ne possédant pas les enzymes nécessaires, de sorte que sa réplication de l'ADN se produit simultanément avec le génome cellulaire de manière extrachromosomique et dépend des enzymes de la cellule hôte. **(Reinson *et al.*, 2015)**

Pour démarrer la réplication, les protéines E1 et E2 doivent se lier aux sites de liaison spécifiques à l'origine de la réplication. E1 agit comme une hélicase, séparant les deux brins et permet l'ajustement d'un complexe d'initiation de la réplication. Cependant, il n'a pas d'affinité spécifique pour l'ADN, et ce n'est que par son association avec E2 qu'il peut se fixer sur la séquence origine, située dans la région non codante. Cette séquence contient un site de liaison pour E1 "E1BS" flanqué de plusieurs sites de liaison pour la protéine E2 "E2BS" et d'une région riche en AT. **(Reinson *et al.*, 2015)**

Ensuite, la protéine E2 se dissocie et E1 se convertit en une hélicase double hexamérique qui interagit avec la primase ADN polymérase, la topoisomérase I et la protéine de réplication A, entraînant l'origine de la réplication de manière bidirectionnelle. Quant à E2, il joue non seulement un rôle dans l'initiation de la réplication mais facilite également le maintien et le partage du génome viral en le liant à la chromatine de l'hôte. **(McBride., 2017)**

La réplication en tout se déroule en trois phases :

- ✧ Phase d'établissement ;
- ✧ Phase de maintenance ;
- ✧ Phase d'amplification. **(Kebbane et Saci., 2021)**

### VI.4 Assemblage et libération de nouveaux virions :

La fin du cycle viral s'agit de l'assemblage de particules virales et de leur libération sur la surface épithéliale. Les protéines structurales ne sont présentées que dans les cellules exprimant E4 et au niveau des tissus où la phase d'amplification virale est terminée, à savoir les couches superficielles les plus différenciées.

Les protéines L1 et L2 se réunissent pour former des capsides qui encapsulent une copie du génome viral. Comme le HPV n'est pas un virus lytique, il capitalise sur l'excrétion naturelle des cellules épithéliales pour être libéré dans l'environnement extérieur. Cette étape est appelée le cycle productif et la transmission devient cruciale. **(Kebbane et Saci., 2021) (Figure 6)**

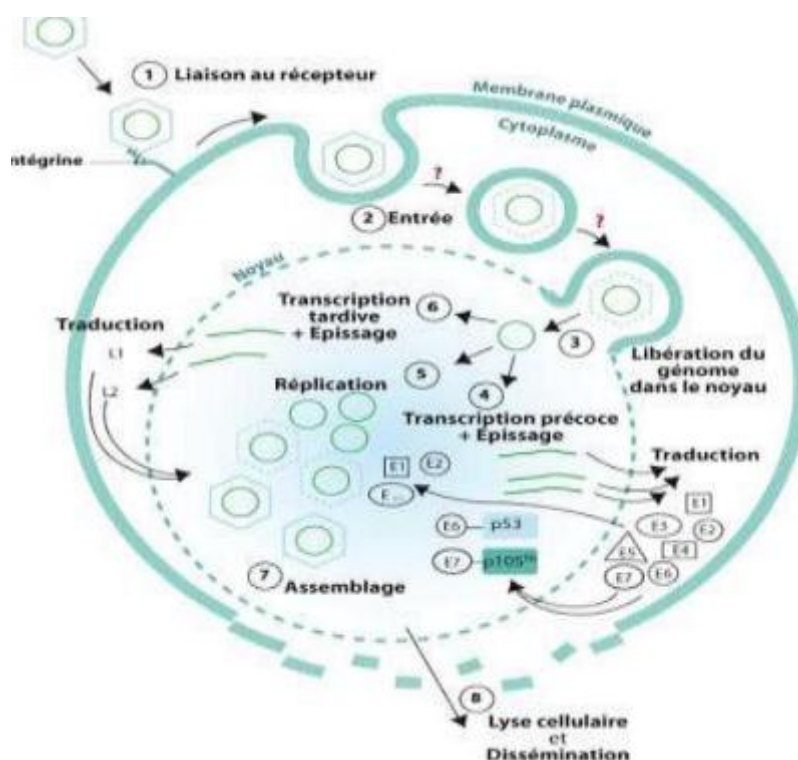


**Figure 6 : Cycle viral de l'HPV**  
(Guedouah et Rahoui., 2021)

## VII. La réponse immunitaire contre l'HPV :

### VII.1 Immunité à médiation humorale :

La réponse immunitaire humorale est définie comme la production d'anticorps dirigés contre les protéines structurales virales L1 et L2. Elle empêche la pénétration virale dans les kératinocytes cibles. Les lymphocytes B sont responsables de la production d'anticorps avec l'aide des lymphocytes CD4.

Après l'infection par le HPV, des anticorps neutralisants ont été détectés dans le sérum et les sécrétions vaginales. Ces anticorps sont dits neutralisants car ils agissent comme des gardiens de la surface du col de l'utérus, neutralisant et éliminant les HPV qui pourraient s'y trouver.

Les anticorps anti-HPV sont plus le reflet d'une infection naturelle qu'un véritable participant à la capacité de lutte contre l'infection. En effet, ces anticorps sont synthétisés tardivement, 6 à 12 mois après une infection persistante, et uniquement chez les femmes ayant un HPV 16 ou 18 persistant 72 % d'anticorps synthétisés. Ces anticorps pénètrent dans les sécrétions cervicales du sérum à des concentrations dix à vingt fois plus faibles. Ils n'ont aucun rôle dans le contrôle

de l'infection déjà installée ou de l'évolution des lésions et n'ont aucun effet sur la réinfection ultérieure.

Les anticorps peuvent durer longtemps, dix à vingt ans, mais la durée est très courte. L'absence de virémie est en partie responsable de cette faible réponse humorale. En effet, le virus ne circulant pas dans le sang, la stimulation des lymphocytes B est faible, donc les taux d'anticorps sont faibles et les cellules B mémoires peu nombreuses. **(Ait el hadj., 2019)**

### **VII.2 Immunité à médiation cellulaire :**

La composante cellulaire de l'immunité cervicale joue un rôle crucial dans le contrôle et l'élimination des lésions précancéreuses. La stimulation du système immunitaire lymphocytaire T, initialement naïf aux HPV, doit passer par la présentation de l'antigène par les cellules présentatrices de l'antigène « CPA ».

Ces CPA présentent les antigènes viraux aux lymphocytes T CD4, qui se différencient en auxiliaires ou auxiliaires, et aux lymphocytes T CD8, qui se différencient en cellules cytotoxiques.

Les lymphocytes T stimulés migrent ensuite vers les épithéliums infectés par la circulation sanguine de deux manières :

-Soit par l'établissement précoce d'une réponse immunitaire auxiliaire (CD4) par l'intermédiaire des lymphocytes T CD4, qui jouent un rôle important dans l'élimination du virus. Ces lymphocytes sont dirigés contre les protéines précoces E2 et E6. Cela pourrait expliquer la fréquence élevée de cette infection chez les personnes immunodéprimées à cause du VIH où les lymphocytes T CD4 sont détruits par le virus.

-Soit par cytotoxicité directe par l'intermédiaire des lymphocytes T cytotoxiques CD8, qui sont les effecteurs antiviraux majeurs dans l'élimination des cellules infectées. Ils sont dirigés contre les protéines E6 et E7. **(Beaudin et al., 2015)**

### VIII. Échappement à la réponse immunitaire :

Le processus immunitaire contre les infections à HPV n'est pas performant, il varie beaucoup d'un sujet à l'autre car les HPV ont de nombreuses stratégies pour échapper à la réponse immunitaire.

C'est pourquoi il est possible qu'une infection à papillomavirus ne soit pas éradiquée spontanément et donc des lésions évoluent ou qu'une infection réapparaisse. (Almi *et al.*, 2022)

Ces mécanismes d'échappement semblent liés :

- À la production de particules virales seulement dans les couches superficielles de l'épithélium ;
- Au déficit de l'initiation de la réponse immunitaire par des mécanismes de défaut de présentation des antigènes viraux ;
- À la faible production virale, l'infection étant productive surtout dans les lésions de type condylomes ;
- À l'absence de lyse cellulaire qui s'accompagne alors d'une absence de réaction inflammatoire et de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires locales, contribuant à un défaut d'activation lymphocytaire.

Ainsi, tous ces mécanismes concourent à limiter la réponse immunitaire ce qui va favoriser la persistance et la progression des infections génitales à HPV. Malgré cela, la guérison spontanée est l'évolution la plus fréquente, démontrant qu'un processus de défense même imparfait est capable de limiter et de bloquer l'infection virale. (Ait el hadj., 2019)

## **IX. Diagnostic des HPV :**

La pathogénicité de l'HPV est liée principalement à son type, ce dernier a une importance clinique cruciale dans le dépistage et comme la détection du type de l'HPV ne se fait pas par simple tests sérologiques on a recourt à des méthodes cytologiques et des méthodes de biologie moléculaire qui sont principalement basées sur la détection qualitative de l'ADN des HPV. (Bordigoni *et al.*, 2021)

### **IX.1 Réaction de polymérisation en chaîne " PCR " :**

Parfois appelée "photocopie moléculaire", c'est la technique la plus couramment utilisée. Elle est simple à mettre en place, peu coûteuse et peu exigeante, la seule condition étant de connaître les séquences de nucléotides de la cible. Outre sa simplicité, la PCR est robuste, rapide, flexible et sensible. (Green et Sambrook., 2019)

Elle a pour but d'amplifier de petits segments d'ADN en utilisant plusieurs amorces spécifiques pour la détection précoce de l'HPV, le diagnostic et la prise en charge du cancer du col de l'utérus. (Nahar *et al.*, 2019)

L'échantillon est d'abord chauffé à environ 95°C afin que l'ADN se dénature ou se sépare en simple brin puis la température est abaissée à 55°C pour que les amorces spécifiques à l'HPV qui sont dirigées vers une région hautement conservée du gène L1 telles que MY11 et MY09 afin de se lier enfin augmenter la température encore une fois mais à 72°C pour que l'enzyme "Taq polymérase" puisse synthétiser deux nouveaux brins d'ADN complémentaires en utilisant les brins originaux comme modèles.

Ce processus aboutit à la duplication de l'ADN original, chacune des nouvelles molécules contenant un ancien et un nouveau brin d'ADN. Chacun de ces brins peut ensuite être utilisé pour créer deux nouvelles copies, et ainsi de suite. Le cycle de dénaturation et de synthèse d'un nouvel ADN est répété jusqu'à 30 ou 40 fois, ce qui permet d'obtenir plus d'un milliard de copies exactes du segment d'ADN d'origine.

L'ensemble du processus de cycle de la PCR est automatisé et peut être réalisé en quelques heures seulement. Il est dirigé par une machine appelée thermocycleur, qui est programmée pour modifier la température de la réaction toutes les quelques minutes afin de permettre la dénaturation et la synthèse de l'ADN. (NIH., 2020)

### **IX.2 Réaction de polymérisation en chaîne en temps réel “ RT-PCR ” :**

C'est une technique de quantification de la charge virale dans un échantillon. Elle permet de détecter le niveau des ARNm des oncogènes E6 et E7 des HPV et refléter avec précision le taux d'expression (transcription) des oncogènes viraux. Elle est plus spécifique et bien plus utilisée que la PCR conventionnelle vu que la présence d'ADN HPV ne signifie pas forcément que les gènes viraux sont exprimés ou en état de transcription. La lecture se fait à partir d'une courbe tracée par un ordinateur lié à l'appareil d'RT-PCR. (kebbane et Saci., 2021)

La RT-PCR par hydrolyse de sonde (TaqMan) utilise une sonde TaqMan fluorescente pour détecter spécifiquement grâce à l'activité exonucléase 5'–3' la séquence de l'acide nucléique d'intérêt dans un échantillon. Elle permet par exemple d'analyser les niveaux d'expression génique et la détection de pathogènes. Elle se réalise en plusieurs étapes : préparation du mélange de réaction, amplification de l'acide nucléique cible, hydrolyse de la sonde et la détection de fluorescence.

### **IX.3 Immunohistochimie “ IHC ” :**

Dans le cas de la détection des HPV, elle est basée sur l'identification de l'expression de la protéine p16 qui est un témoin indirect de l'activité de l'onco-protéine E7. La liaison de l'onco-protéine E7 à pRb conduit à une surexpression de la p16 vu l'accumulation du facteur de transcription E2F et cette surexpression a pour but de bloquer la progression du cycle cellulaire. (kebbane et Saci., 2021)

### **IX.4 Test HPV :**

C'est un test très sensible qui permet de détecter la présence des acides nucléiques des génotypes du HPV-HR en particulier le 16 et le 18. Il consiste à prélever un échantillon de cellules et à l'envoyer à un laboratoire pour analyse. Les cellules sont alors testées pour identifier les infections à HPV en elles-mêmes mais celles associées au risque de développer une lésion cervicale précancéreuses ou cancéreuses. Le test peut être positif ou négatif. (Ajay., 2020)

### **IX.5 Test rapide HPV (autotest) :**

Les autotests HPV sont utiles et efficaces pour augmenter la participation au dépistage du cancer du col de l'utérus chez les femmes âgées de plus de 30 ans. Ce test est à faire chez soi, sans l'intervention d'un professionnel de santé. Il se vend en pharmacie et consiste à prélever un échantillon à l'aide d'un écouvillon puis cet échantillon sera ensuite expédié à un laboratoire d'analyses médicales afin de donner le résultat. Sa fiabilité est quasi équivalente par rapport aux prélèvements réalisés par les professionnels de santé. (Rault., 2023)

---

## **CHAPITRE II :**

# **LE CANCER DU COL DE L'UTÉRUS**

---

### I. Définition du cancer

Le cancer est un terme utilisé pour désigner la prolifération maligne, autonome et anarchique de certaines cellules du corps qui apparaît en partie lors du dérèglement du cycle cellulaire et de la suppression de la mort cellulaire programmée "l'apoptose". Cette prolifération entraîne la formation de tumeurs malignes "amas de tissus".

Ces tumeurs s'étendent et envahissent les tissus voisins et peuvent aussi se déplacer vers des endroits éloignés du corps par voie sanguine et lymphatique pour former de nouvelles tumeurs "métastases" similaires à la tumeur originelle. (NIH., 2021)

Le cancer représente un écosystème complexe composé de cellules tumorales et d'une multitude de cellules non cancéreuses, intégrées dans une matrice extracellulaire altérée. (De visser et Joyce., 2023)

Chez la femme, le cancer peut toucher toutes les structures génitales notamment le col de l'utérus. (Cherifi et Koriche., 2018)

### II. Rappels anatomiques et histologiques :

#### II.1 L'anatomie de l'utérus :

L'utérus est un organe musculaire lisse, creux, en forme de poire et aux parois épaisses qui mesure environ 10 cm de haut lorsqu'il n'est pas distendu par une grossesse ou une tumeur. (Organisation mondiale de la Santé., 2017)

C'est l'organe central de la cavité pelvienne chez la femme, situé entre la vessie en avant et le rectum en arrière. Il comprend trois parties distinctes :

1. Le fond utérin, en haut.
2. Le corps de l'utérus ou matrice, au centre.
3. Le col utérin, en bas.

Le corps et le col sont séparés par l'isthme. (Guedouah et Rahoui., 2021)

### II.2 L'anatomie du col de l'utérus :

Le col de l'utérus est la partie cylindrique la plus basse de l'utérus et mesure environ 3 cm de long.

La cavité intérieure du col de l'utérus s'appelle le canal cervical qui communique en haut avec la cavité du corps de l'utérus par l'orifice interne et en bas avec la cavité vaginale par l'orifice externe. Il peut être divisé en 2 parties anatomiques distinctes : l'endocol et l'exocol. (Jain et Limaïem., 2022) (Figure 7)

1. **L'endocol** : les deux tiers supérieurs du col situés au-dessus du vagin et ne sont pas visibles.
2. **L'exocol** : la partie inférieure du col qui s'avance dans le vagin, elle est visible lors d'un examen au spéculum. (OMS., 2017).

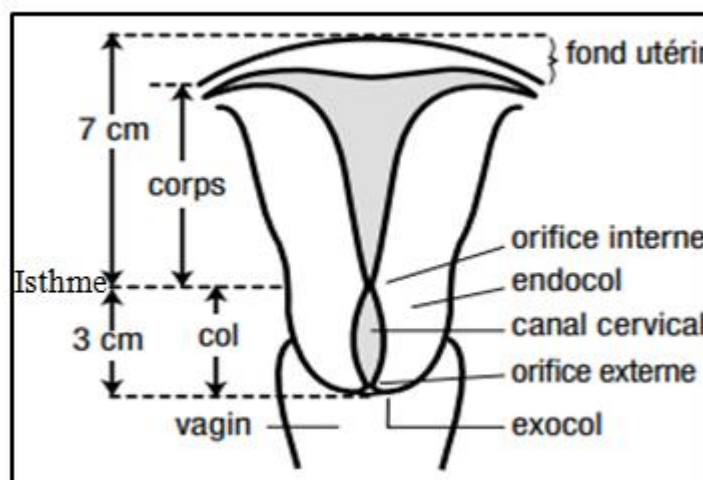


**Figure 7 : Schéma de la structure anatomique de l'utérus et du col de l'utérus (OMS., 2017)**

### II.3 L'histologie du col de l'utérus : (anatomie microscopique)

Le col de l'utérus est composé principalement de tissu conjonctif fibro-élastique.

L'endocol est composé d'un épithélium glandulaire simple produisant du mucus.

L'exocol est composé d'un épithélium pavimenteux stratifié (malpighien) non kératinisé. (Jain et Limaïem., 2022) (Figure 8)

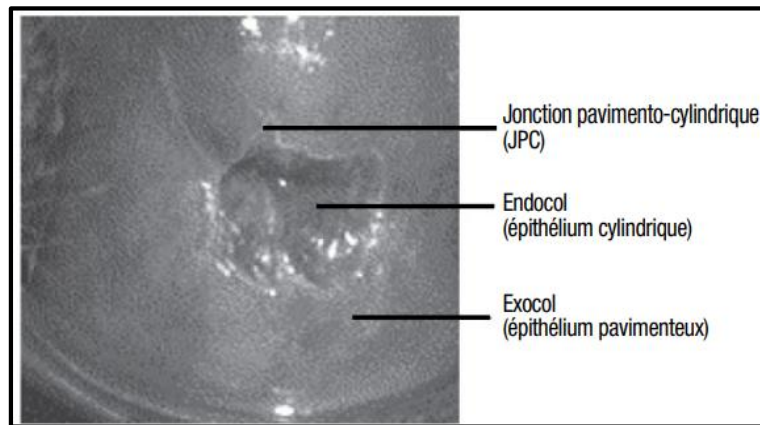


**Figure 8 : Photographie légèrement agrandie montrant les différents types d'épithéliums constituant le col de l'utérus (OMS., 2017)**

1. **L'épithélium glandulaire (cylindrique endocervical) :** il est réparti en une unique couche de cellules glandulaires reposant sur la membrane basale. Il est de couleur rouge brillant à l'examen visuel.

Une sécrétion élaborée par ces cellules constitue la glaire cervicale. (Almi *et al.*, 2022) (Figure 9)

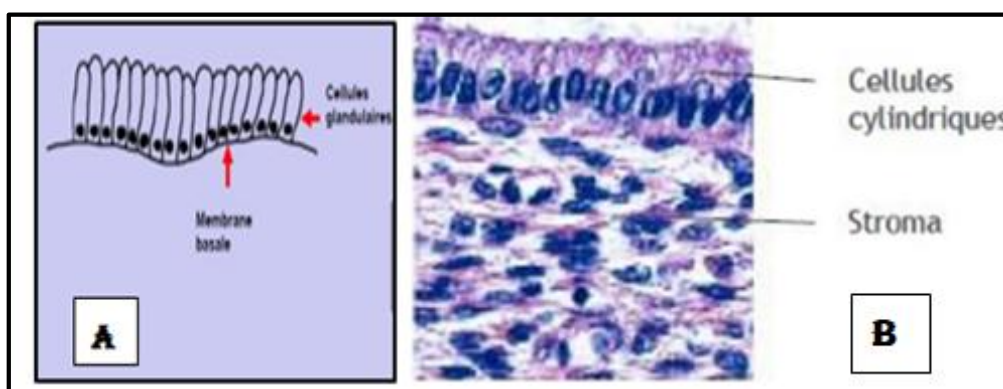


**Figure 9 : A : Schéma de l'épithélium glandulaire (Cherifi et Koriche., 2018)/ B : Coupe histologique de l'épithélium glandulaire (Amadou., 2020)**

**2. Jonction exo-endocervical (jonction pavimento-cylindrique « JPC ») :** l'épithélium cylindrique est progressivement remplacé par un épithélium pavimenteux à cause de l'acidité vaginale via un processus physiologique normal appelé métaplasie pavimenteuse et donne naissance à une nouvelle JPC. **(Figure 10)**

La zone où se produit la métaplasie s'appelle la zone de remaniement (ZR) ou de transformation et se situe donc entre JPC originelle et la JPC nouvellement formée. **(Figure 11)**

Ce processus de métaplasie dure toute la période reproductive jusqu'à la périménopause. **(Amadou., 2020)**

Sa structure et sa topographie varient avec l'âge :

- Chez la fillette et la nullipare, l'orifice est presque fermé sauf au moment de l'ovulation et des règles, le passage entre un épithélium à un autre se fait sans transition.
- Chez la multipare, les déchirures causées par les accouchements rendent la jonction imprécise et sa localisation varie d'un point à l'autre.
- Chez la femme ménopausée : cette zone est aspirée dans le canal endocervical. **(Cherifi et Koriche., 2018)**

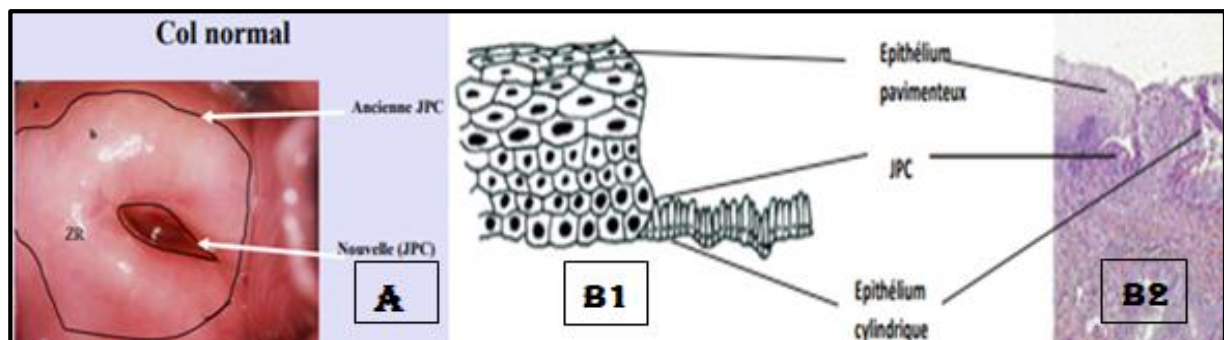


**Figure 10 : A : Aspect macroscopique normal de la jonction pavimento-cylindrique (JPC) (Diawara., 2018)/ B1: Schéma de la JPC/ B2 : Vue microscopique (coupe histologique) de la JPC (Almi et al., 2022)**

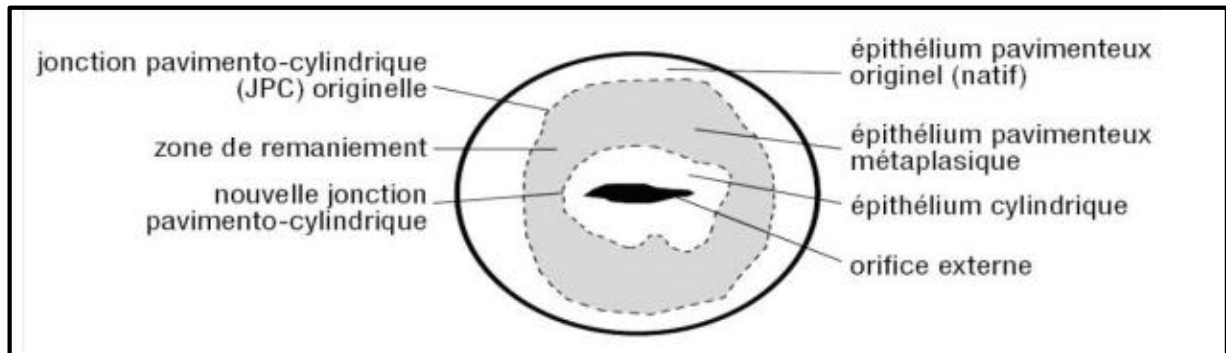


**Figure 11 : Zone de remaniement du col de l'utérus (Amadou., 2020)**

3. **L'épithélium pavimenteux stratifié (malpighien) non kératinisé** : il est formé au cours de la vie embryonnaire et peut aussi être nouvellement formé dans le cas de l'épithélium pavimenteux métaplasique. Sa couleur est variable à l'examen visuel : chez les femmes non ménopausées, elle est de couleur rose pâle tandis que chez les femmes métaplasiques, elle apparaît blanche-rosâtre.

Il comprend plusieurs couches de cellules (environ cinq) et il est séparé du chorion par une membrane basale : cellules basales (1 couche), cellules parabasales (1 à 2 couches), cellules intermédiaires (environ 8 couches), cellules superficielles (5 à 6 couches) et cellules desquamant. (Almi *et al.*, 2022) (Figure 12)

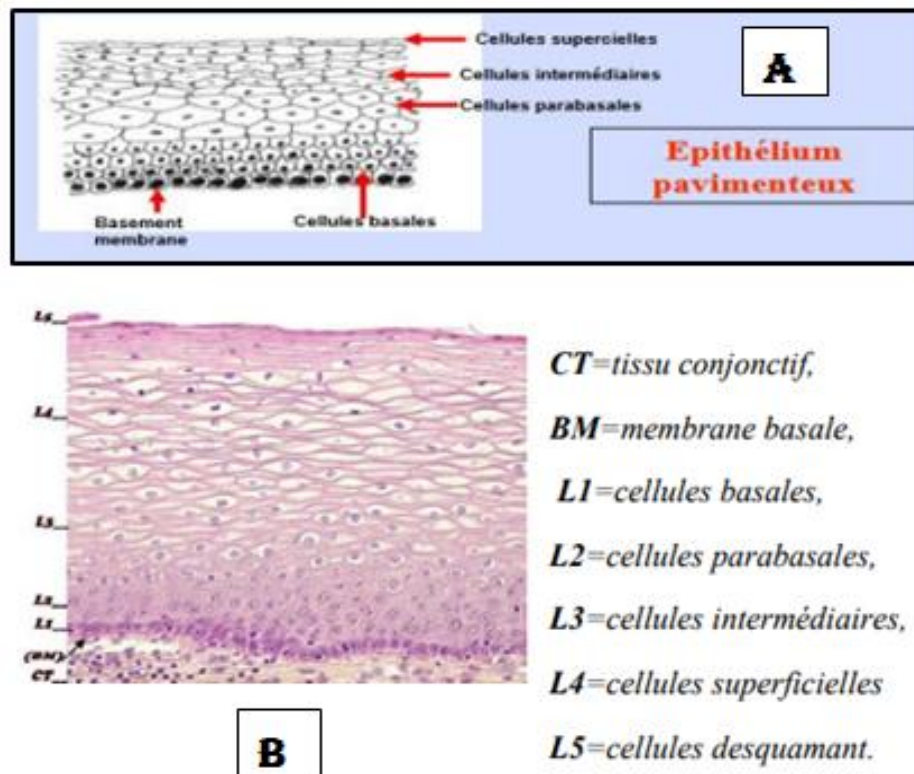


**Figure 12 : A : Schéma des couches constituant l'épithélium pavimenteux /B : Coupe histologique des couches constituant l'épithélium pavimenteux (Cherifi et Koriche., 2018)**

#### 4. Modification de l'histologie du col de l'utérus au cours de la vie génitale :

La structure histologique de l'appareil génital féminin n'est pas fixe. Elle subit d'importantes variations en fonction de l'activité neuro-endocrinienne. Or, cette activité change avec l'âge (avant la puberté, après la ménopause) et selon les circonstances physiologique (cycle ou grossesse). (Almi *et al.*, 2022)

### III. Définition du cancer du col de l'utérus :

Le cancer du col de l'utérus "CCU" ou cancer cervical est un cancer qui se développe dans les cellules du col de l'utérus. **(Bethesda., 2023)**

L'agent causal du cancer du col de l'utérus dans 99% des cas est une infection persistante sexuellement transmissible d'étiologie virale ; papillomavirus humain "HPV". **(Burmeister et al., 2022)**

Il se développe généralement lentement au fil du temps (de 10 à 20 ans) depuis la primo-infection en passant par les différents grades de lésions histologiques précancéreuses (CIN1, CIN2 et CIN3) jusqu'au cancer invasif : le carcinome. **(Bethesda., 2023) (Figure 13)**

Ce cancer viro-induit débute dans la zone de transition lorsque des cellules de la muqueuse cervicale dégénèrent en cellules malignes. Il se développe sans signes d'alerte et il touche en général les femmes entre âgées de 30 à 50 ans. **(Cherifi et Koriche., 2018)**

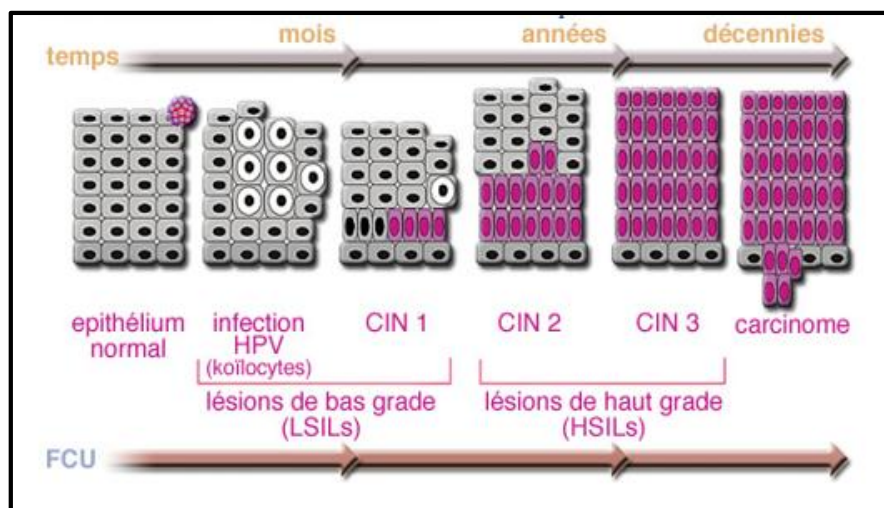


**Figure 13 : Évolution du cancer du col utérin dans le temps  
(IMAGYN., 2020)**

### IV. Histoire naturelle du cancer du col utérin :

#### IV.1 Relation entre HPV et cancer utérin :

L'infection au HPV est transmise par contact sexuel, elle peut être asymptomatique et se résout spontanément grâce à la réponse immunitaire de l'hôte, elle disparaît au bout de 12 à 16 mois

pour les HPV à haut risque tandis que pour les HPV à bas risque, elle disparaît au bout de 3 à 6 mois ; c'est le mode d'évolution de l'infection à HPV appelé : la clairance. (Almi *et al.*, 2022)

Dans peu de cas, il y'a la maintenance du virus : c'est la persistance virale ; un autre mode d'évolution de l'infection où elle peut provoquer au fil du temps une néoplasie cervicale intra épithéliale " CIN " lorsque elle est permanente et peut même évoluer vers un cancer invasif quand des types de HPV à haut risques sont impliqués. (Kebbane et Saci., 2021) (Figure 1)

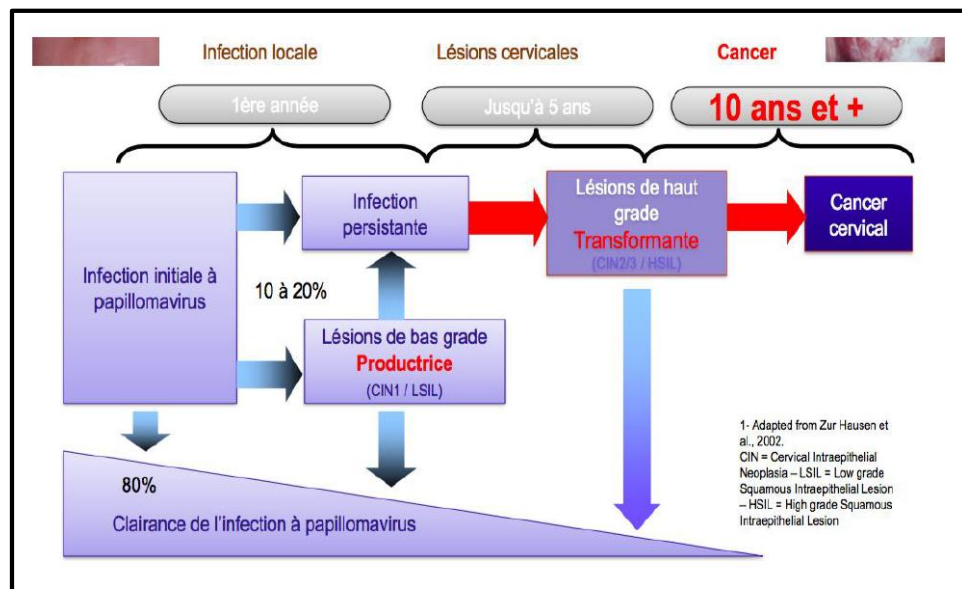


**Figure 14 : Relation entre HPV et évolution du cancer du col utérin (Ballandras., 2021)**

Les principaux mécanismes par lesquels l'HPV contribue à la cancérogenèse impliquent l'activité de deux oncoprotéines virales : E6 et E7, qui interfèrent avec les principaux gènes suppresseurs de tumeurs : P53 et le rétinoblastome (Rb) et vont les inhiber.

En outre, E6 et E7 sont associés à des modifications de l'ADN de l'hôte et de l'ADN du virus. Les interactions entre E6 et E7 et les protéines cellulaires et les modifications de la méthylation de l'ADN sont associées à des modifications des voies cellulaires clés qui régulent l'intégrité génétique, l'adhésion cellulaire, la réponse immunitaire, l'apoptose et le contrôle cellulaire. (Guedouah et Rahoui., 2021)

- **Rôle de la protéine du rétinoblastome pRb et de la protéine p53 :**

La protéine pRb est une protéine suppresseur de tumeur d'un poids moléculaire de 110 kDa, elle agit comme un inhibiteur de la transition G1-S du cycle cellulaire. En s'associant au facteur de transcription E2F, elle empêche de transcrire les gènes requis en phase S du cycle cellulaire. (Santiago-Cardona *et al.*, 2019) ; (Pal et Kundu., 2020)

La protéine p53, avec un poids moléculaire de 53 KD est la protéine suppresseur de tumeur la mieux caractérisée à ce jour. Souvent appelée « le gardien du génome » car elle décide du sort de la cellule dans des conditions de stress sous forme de dommage oxydatif ou autre, elle agit par la transcription de gènes nécessaires à l'arrêt du cycle cellulaire ou à l'apoptose. (Pal et Kundu., 2020)

- **Interactions entre E6-p53 et E7-pRb :**

La protéine E6 cible la p53 et provoque sa dégradation. Cette dernière se produit par la dimérisation d'E6 via son domaine N-terminal, chaque molécule E6 du dimère se lie à une ligase E6AP et à une p53 afin de favoriser la poly-ubiquitination de p53 par le complexe E6/E6AP, ce qui conduit à la dégradation de p53 et donc à l'inhibition de l'apoptose et l'inhibition de la réparation de l'ADN où l'HPV va intégrer son génome. (Pappa *et al.*, 2018) (Figure 15)

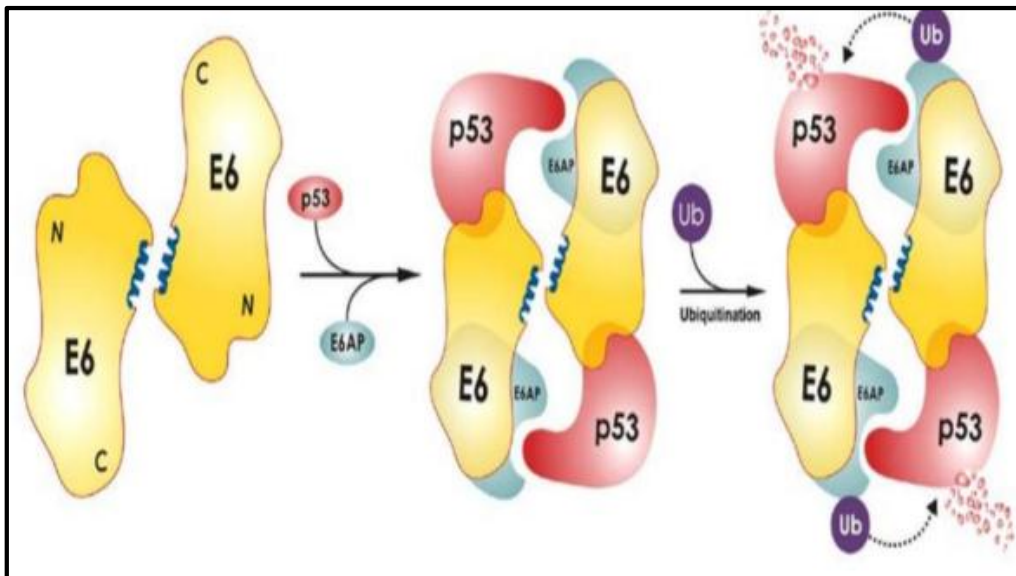


**Figure 15 : Schéma représentatif de l'interaction de l'oncoprotéine E6 avec la p53 (Pappa *et al.*, 2018)**

La protéine E7 contient trois régions conservées : CD1, CD2, CD3 et son interaction avec la pRb se fait par la liaison de CD2 à la box B de la pRb. Cette interaction va ainsi perturber le complexe Prb-E2F, en induisant la dissociation du facteur de transcription E2F de la pRb ce qui va forcer la cellule à rentrer prématurément en phase S du cycle cellulaire. (Pal et Kundu., 2020) ; (Pappa *et al.*, 2018) (Figure 16)

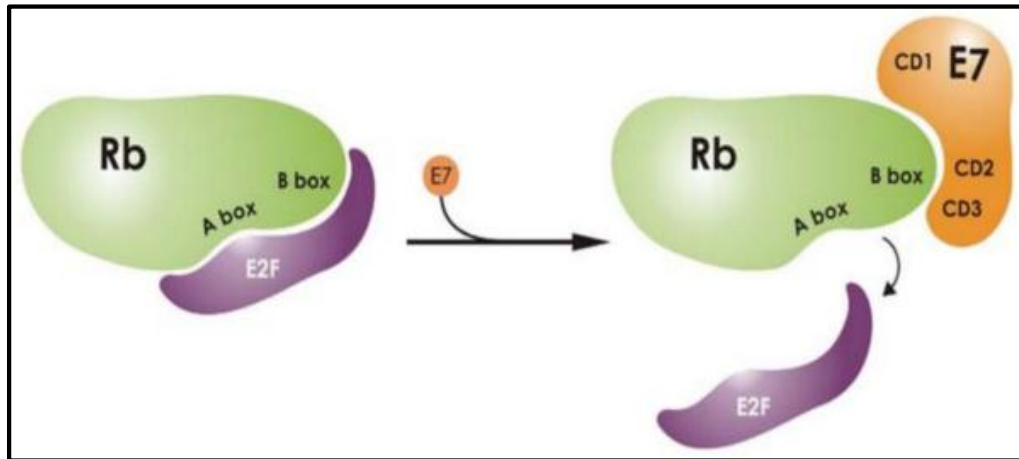


**Figure 16 : Schéma représentatif de l'interaction de l'oncoprotéine E7 avec la pRb (Pappa *et al.*, 2018).**

### IV.2 Lésions précancéreuses :

Une lésion précancéreuse du col de l'utérus est une modification bien visible dans les cellules épithéliales de la zone de remaniement (ZR) du col ; les cellules commencent à se développer de façon anormale. (OMS., 2017)

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

#### 1) Classification histologique :

La classification des néoplasies cervicales intraépithéliales (CIN) se fait selon la hauteur des cellules affectées dans l'épithélium stratifié, classées en trois grades allant d'une CIN-1 (néoplasie de bas grade) à une CIN-3 (néoplasie de haut grade). (Chan *et al.*, 2019) ; (Mutambo *et al.*, 2019) (Figure 17)

- **Les CIN-1** : ce sont des dysplasies légères qui touchent jusqu'à un tiers de l'épaisseur de l'épithélium cervical.
- **Les CIN-2** : ce sont des dysplasies modérées qui touchent deux tiers de l'épaisseur de l'épithélium cervical.

- **Les CIN-3** : ce sont des dysplasies marquées carcinome in situ, elles s'étendent jusqu'au tiers supérieur de l'épithélium. (Pisarska et Baldy-Chudzik., 2020) ; (Mello et sundstrom., 2020)

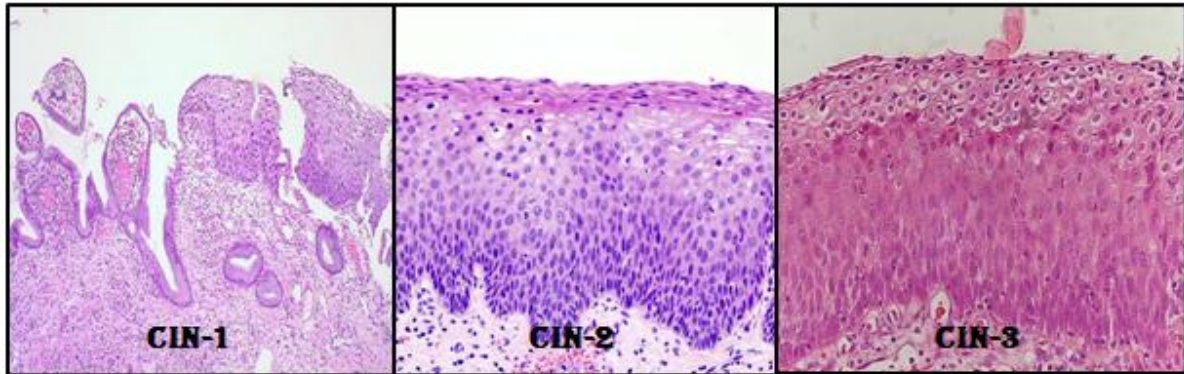


**Figure 17 : Classification histologique des différents grades de néoplasies cervicales intraépithéliales (Mikael., 2020)**

Pour chaque grade de lésion cervicale précancéreuse, il existe une probabilité de régression vers un épithélium normal et une probabilité de persistance ou de progression vers un stade plus avancé “ cancer invasif ”.

Environ 60% des CIN1 régresseront à la normale après 1 an. Les femmes atteintes de CIN2 et CIN3 courent un risque élevé de développer un cancer invasif, bien que le délai moyen de progression soit encore de plusieurs années. Par conséquent, les femmes atteintes de CIN2 et CIN3 devraient recevoir un traitement. (Mello Sundstrom., 2020) ; (Tainio *et al.*, 2018) (Tableau III)

**Tableau III : Probabilités de régression, de persistance et d'évolution des CIN**

(Nicolas., 2008)

| Lésion | Régression | Persistance | Progression<br>vers une CIN<br>supérieure | Progression<br>vers un cancer<br>invasif |
|--------|------------|-------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|
| CIN 1  | 57%        | 32%         | 11%                                       | 1%                                       |
| CIN 2  | 43%        | 35%         | 22%                                       | 5%                                       |
| CIN 3  | 32%        | 56%         | -                                         | +12%                                     |

## 2) Classification cytologique :

Elle est basée sur le système de Bethesda, qui divise plutôt les lésions en deux groupes :

\*Les lésions de bas grade : « **LSIL** » **pour** (Low Squamous Intraepithelial Lesion) : ce sont des lésions malpighiennes intraépithéliales qui correspondent aux CIN1.

\*Les lésions de haut grade « **HSIL** » **pour** (High-Squamous Intraepithelial Lesion) : ce sont des lésions malpighiennes intraépithéliales qui correspondent aux CIN2 et CIN3. (**Raffone et al., 2020**).

## IV.3. Progression vers un cancer (mécanisme de transformation maligne ; progression et évolution des lésions précancéreuses) :

Quand rien ne vient interrompre le processus néoplasique, les lésions finissent par affecter l'épithélium sur toute son épaisseur.

Si les cellules infectées par HPV n'ont pas franchi la membrane basale, c'est-à-dire la limite de l'épithélium, on parle de cancer in situ. Ce cancer très précoce ainsi que les lésions précancéreuses sont généralement détectés grâce à un suivi gynécologique et des frottis cervico-utérins réguliers. Cette détection précoce permet de traiter ces lésions en supprimant les cellules anormales avant qu'elles ne franchissent la membrane basale.

En revanche, si les cellules anormales ont franchi la membrane basale, la tumeur s'étend plus profondément dans la muqueuse du col de l'utérus, on parle alors de cancer invasif. (**Cherifi et Koriche., 2018**) (**Figure 18**)

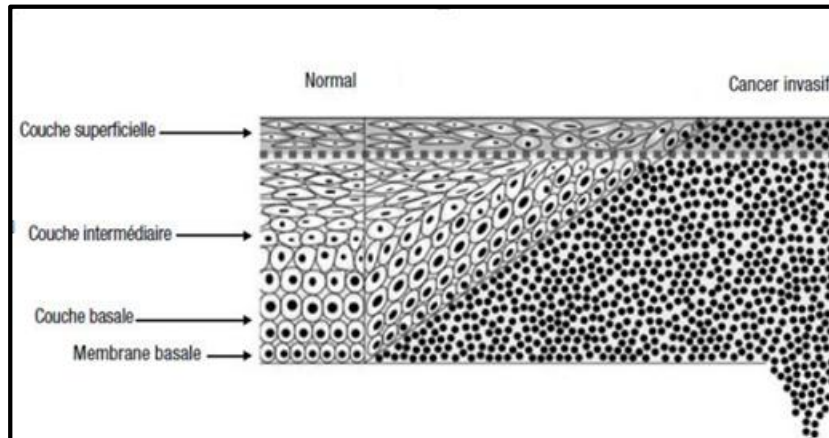


**Figure 18 : Schéma de l'évolution d'un épithélium normal vers un cancer invasif (OMS., 2017)**

Quatre voies généralement séquentielles participent au processus de progression du cancer invasif :

- 1. Propagation à l'intérieur du col :** propagation à partir d'un minuscule point de cancer micro-invasif qui peut affecter le col tout entier ; soit par une croissance à l'extérieur ou par une invasion en profondeur. Dans certains cas, le diamètre du col augmente jusqu'à atteindre 8 cm ou plus.
- 2. Propagation aux structures voisines :** propagation directe peut avoir lieu dans toutes les directions : vers le bas dans le vagin, vers le haut dans l'utérus, sur les côtés dans les tissus soutenant l'utérus (les paramètres), dans la cavité pelvienne, dans les uretères, en arrière dans le rectum, et en avant dans la vessie.
- 3. Propagation par voie sanguine et lymphatique.**
- 4. Métastases à distance** (poumons, rarement le foie et le péritoine). (**OMS., 2017**)

### V. Types de cancers du col utérin (histopathologie) :

Les tumeurs malignes du col utérin sont en majorité d'origine épithéliale et se partagent entre : les carcinomes épidermoïdes et les adénocarcinomes.

**III.1. Les carcinomes épidermoïdes :** se développent au niveau de la zone de remaniement laquelle est le plus souvent exocervicale, la lésion étant alors visible à l'exocol dans l'épithélium malpighien. Ils rassemblent 80 à 90% des cancers invasifs. **(Amadou., 2020)**

**III.2. Les adénocarcinomes :** prennent naissance dans les cellules glandulaires (épithélium cylindrique) de l'endocol. Ils représentent 10 à 20% des cancers invasifs avec un pronostic moins bon que celui du type précédent. **(Hentati., 2019)**

### VI. Classification (stratification) des lésions cancéreuses :

La stratification classe un cancer en tenant compte de :

- La taille des cellules néoplasiques,
- De leur emplacement,
- De leur profondeur,
- De leur extension éventuelle dans les organes voisins ou éloignés.

En somme, elle sert à savoir l'étendue du cancer dans l'intégrité de l'organisme lors du diagnostic initial. (**Cancer.Net., 2021**)

Le système le plus utilisé pour stratifier le cancer du col de l'utérus est celui de la Fédération Internationale de Gynécologie " FIGO " qui a été réalisé en 2009 et mis à jour en octobre 2018. Les changements de 2018 ont été apportés pour refléter la pratique clinique courante, différencier les résultats pronostiques et guider la stratification du traitement.

La classification FIGO de 2009 comporte quatre stades basés selon les critères précédents et sont numérotés de I à IV : plus le numéro du stade est haut plus la tumeur s'est propagée. (**Annexe 1**)

La classification FIGO de 2018 comprend la recatégorisation du stade IB de la FIGO 2009 en trois critères de taille et l'inclusion de la maladie ganglionnaire dans un nouveau stade IIIC. En outre, les tumeurs de stade IA sont désormais définies uniquement par la profondeur de la maladie. La largeur de la lésion n'est plus considérée comme pertinente. (**Miriam et al., 2020**) (**Tableau IV**)

La stratification du cancer du col utérin peut aussi se faire selon la classification TNM " Tumor Node Metastasis " qui présente l'avantage de dissocier l'atteinte locale, ganglionnaire et métastatique. La classification FIGO est basée sur la classification TNM. (**François., 2021**)

Tableau IV : Classification FIGO 2018. (Bhatla *et al.*, 2018)

| Cancer strictement limité au col                                                                     |                                                                                                            |                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Stade IA                                                                                             | Cancer invasif identifié seulement au microscope et envahissement du stroma : profondeur maximum de 5 mm   |                                                               |
|                                                                                                      | IA1                                                                                                        | profondeur $\leq$ 3 mm, largeur $\leq$ 7 mm                   |
|                                                                                                      | IA2                                                                                                        | 3 mm < profondeur $\leq$ 5 mm et largeur $\leq$ 7 mm          |
| Stade IB                                                                                             | Cancer clinique limité au col visible en macroscopie ou cancer microscopique de dimension supérieure au IA |                                                               |
|                                                                                                      | IB1                                                                                                        | T < 2 cm                                                      |
|                                                                                                      | IB2                                                                                                        | 2 $\leq$ T < 4 cm                                             |
|                                                                                                      | IB3                                                                                                        | T $\geq$ 4 cm                                                 |
| Cancer étendu au-delà du col mais n'atteignant pas la paroi pelvienne ni le tiers inférieur du vagin |                                                                                                            |                                                               |
| Stade IIA                                                                                            | jusqu'aux deux tiers supérieurs du vagin                                                                   |                                                               |
|                                                                                                      | IIA1                                                                                                       | Taille T $\leq$ 4 cm                                          |
|                                                                                                      | IIA2                                                                                                       | Taille T > 4 cm                                               |
| Stade IIB                                                                                            |                                                                                                            | paramètres (proximaux)                                        |
| Cancer étendu jusqu'à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin (y compris hydronéphrose) |                                                                                                            |                                                               |
| Stade IIIA                                                                                           |                                                                                                            | Atteinte vaginale jusqu'au tiers inférieur                    |
| Stade IIB                                                                                            |                                                                                                            | Fixation à la paroi pelvienne (ou hydronéphrose ou rein muet) |
| Stade IIIC                                                                                           | IIIC1                                                                                                      | Atteinte ganglionnaire pelvienne *                            |
|                                                                                                      | IIIC2                                                                                                      | Atteinte canolonnaire lombo-aortique *                        |
| Cancer étendu au-delà du petit bassin ou à la muqueuse vésicale et/ou rectale                        |                                                                                                            |                                                               |
| Stade IVA                                                                                            | Organe adjacent (vessie, rectum)                                                                           |                                                               |
| Stade IVB                                                                                            | A distance                                                                                                 |                                                               |

## VII. Épidémiologie du cancer du col utérin :

### VII.1 Dans le monde :

Le cancer du col utérin est l'un des cancers les plus fréquents chez la femme. Parmi les cancers ; il occupe la quatrième place en terme d'incidence et de mortalité, après : le cancer du sein, cancer colorectal et le cancer des poumons. (Neerja *et al.*, 2018)

En 2020, l'OMS estime qu'il y'a 604 127 nouveaux cas " incidence " de cancer du col de l'utérus et 341 831 décès " mortalité " dans le monde entier. (Singh *et al.*, 2022) (Figure 19)

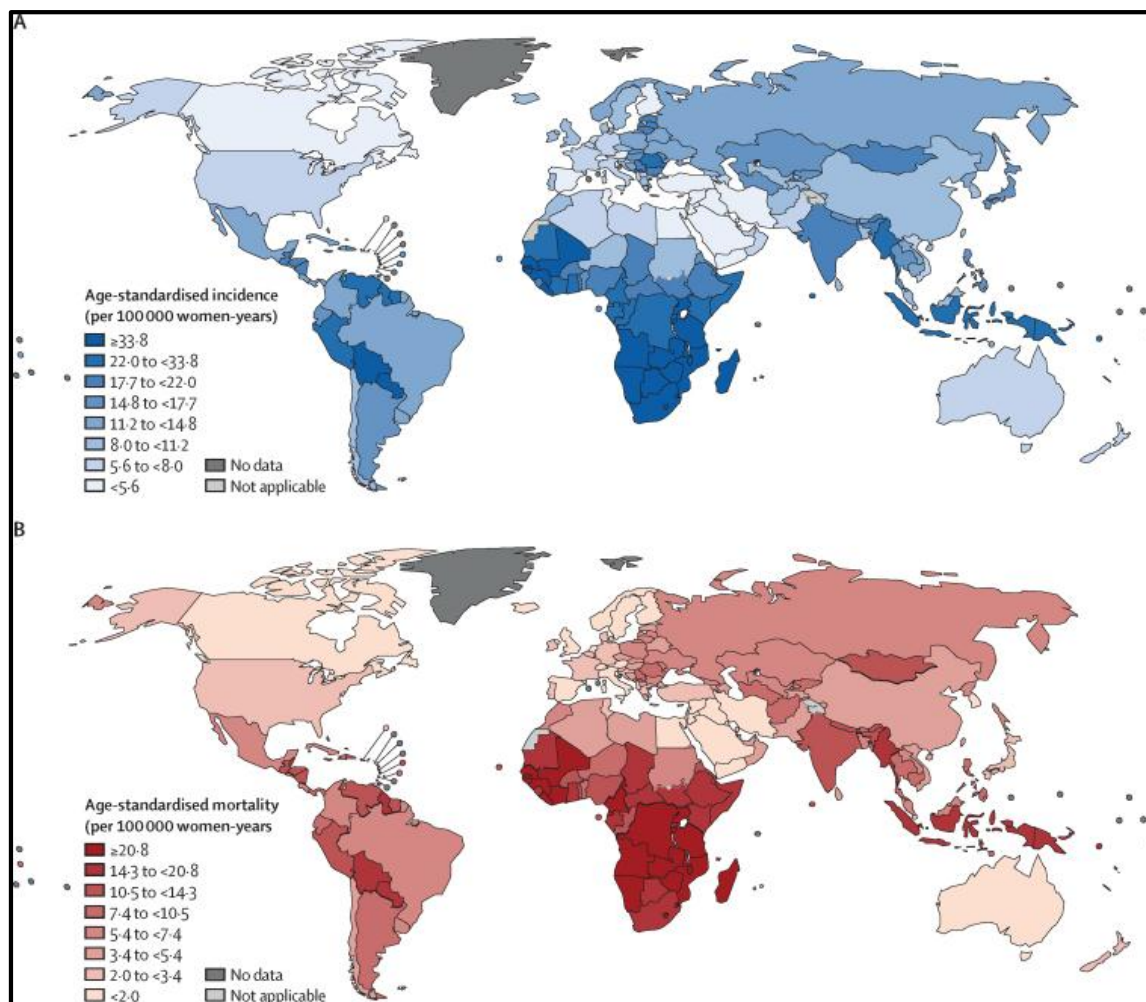


**Figure 19 : Estimation des taux d'incidence standardisés sur l'âge (A) et de mortalité (B) par cancer du col de l'utérus dans le monde en 2020. (Singh *et al.*, 2022)**

Il existe, toutefois, une inégalité marquante dans la répartition de l'incidence et de mortalité

Selon les pays. En effet, l'incidence du cancer du col de l'utérus est plus élevée dans les pays en voie de développement comme l'Afrique australe, orientale et occidentale.

Cela pourrait avoir plusieurs raisons dont :

- L'absence ou l'inefficacité des programmes de dépistage.
- L'accès limité aux soins à cause du manque de ressources et de fonds.
- La parité.
- L'environnement. **(Lindsay et al., 2021)**

Et aussi avec l'introduction des programmes de vaccination contre l'HPV dans les pays développés : une femme aux USA a 70% de chances de survivre au cancer du col de l'utérus alors que la chance de survie d'une femme en Afrique subsaharienne est de 21%. **(Asempah., 2021)**

### **VII.2 En Afrique :**

Le fardeau du CCU pèse lourdement d'une manière inéquitable. On retrouve dans le continent Africain les pays les plus touchés en terme d'incidence et de mortalité par le cancer du col de l'utérus au monde **(Figure 20+21)** : “ Avec des taux de cancer du col de l'utérus jusqu'à six fois plus élevés en Afrique qu'en Amérique du Nord, force est de constater que la maladie est inéquitable », a déclaré le Dr Mathshidiso Moeti, Directrice régionale de l'OMS en Afrique. **(OMS., 2019)**

Environ 372,2 millions de femmes africaines de moins de 15ans sont à risque du cancer du col de l'utérus, dont 119 284 sont diagnostiquées chaque année avec 81 687 décès. **(Asempah., 2021)**

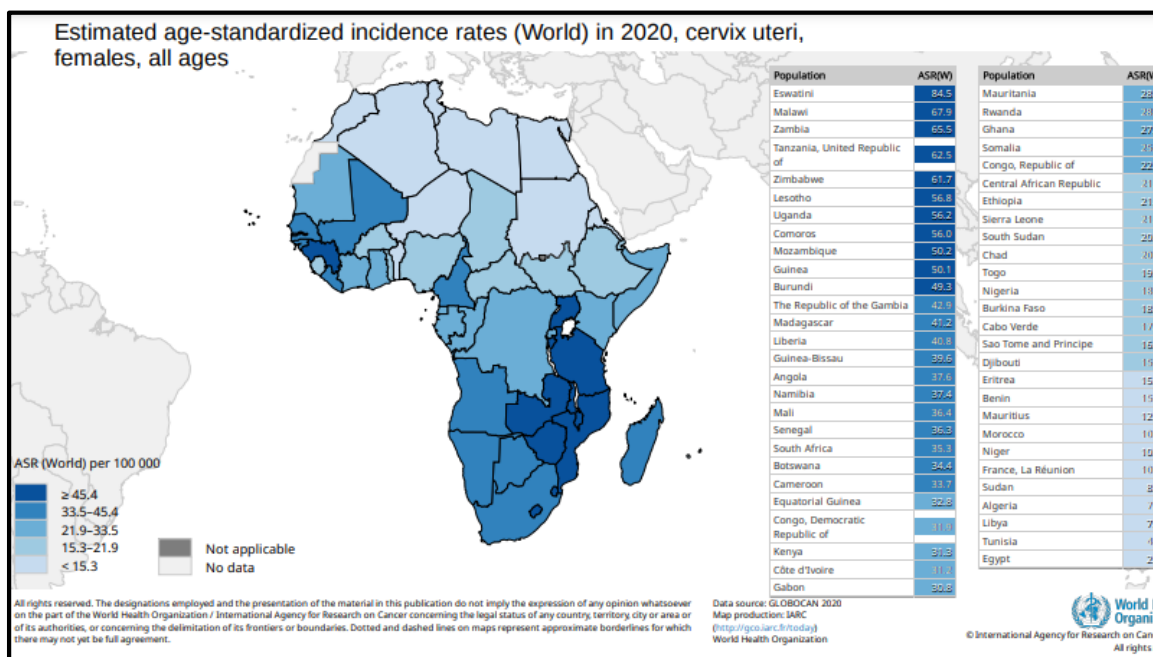


**Figure 20 : Estimation des taux d'incidence standardisés sur l'âge par cancer du col de l'utérus en Afrique en 2020 (WHO., 2022)**

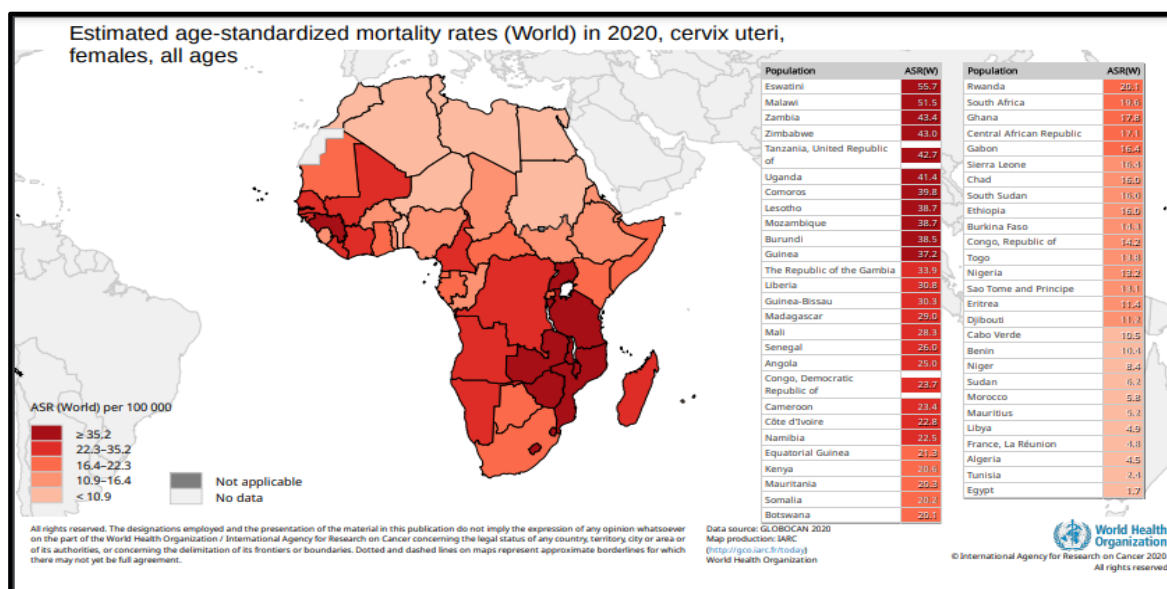


**Figure 21 : Estimation des taux de mortalité standardisés sur l'âge par cancer du col de l'utérus en Afrique en 2020 (WHO., 2022)**

### VII.3. En Algérie :

Le cancer du col utérin occupe la deuxième place des cancers ciblant la population féminine en Algérie, juste après le cancer du sein. Il représente 12,5% de l'ensemble des cancers féminins avec une incidence de 8,7 pour 100 000 femmes. **(Boumansour et al., 2018)**

En 2020, Globocan donne un nombre de plus de 1600 nouveaux cas de cancer du col utérin par an avec un nombre de décès qui dépasse les 900 patientes. **(Globocan., 2020)**

Il constitue un véritable problème de santé publique, donc c'est un grave problème de santé publique qui interpelle la nécessité d'une politique de surveillance systématique des affections génitales instituant le dépistage à son stade initial. **(Boumansour et al., 2018)**

### VIII. Cofacteurs de la carcinogénèse :

Le cancer du col est une maladie multifactorielle dont l'élément majeur est l'infection au papilloma virus. Cependant, l'infection elle-même n'est pas suffisante pour la genèse du carcinome.

Plusieurs études fondamentales et épidémiologiques ont démontré que la présence de d'autres facteurs joue un rôle important dans le développement du carcinome du col utérin.

Ces cofacteurs peuvent être subdivisés en trois catégories : facteurs environnementaux ou exogènes, facteurs liés à l'hôte ou endogènes et facteurs viraux. **(Kebbane et Saci., 2021)**

#### VIII.1 Facteurs environnementaux (exogènes) :

\*Alcool et tabac : une consommation alcoolique excessive majore le risque d'infection à HPV ainsi que le risque de récurrence et de mortalité du cancer du col de l'utérus. **(Mayadev et al., 2017)**

\*Le tabagisme : qu'il soit actif ou passif, la personne qui fume ou respire du tabac a un risque accru de développer une lésion cervicale. Le risque croît avec la quantité de cigarettes fumées par jour et l'ancienneté du tabagisme parce qu'il réduit la réponse immunitaire et augmente le risque d'infection persistante aux HPV au fil du temps. **(NIH., 2023)**

\*Infections sexuellement transmissibles (IST) : certaines études ont mis en évidence un risque plus élevé de cancer du col de l'utérus chez les femmes dont les analyses sanguines et la glaire cervicale montraient des signes d'une infection passée ou présente à la chlamydia. La chlamydia est une bactérie relativement courante qui peut infecter le système reproducteur. Elle se transmet par contact sexuel et peut favoriser la croissance et la survie du HPV dans le col de l'utérus. **(American cancer society., 2020)**

Le VIH est l'un des facteurs de risque qui favorise également l'infection et la persistance du HPV. **(OMS., 2022)**

\*Facteurs nutritionnels (diététiques) : les antioxydants agissent comme des capteurs efficaces de radicaux libres pouvant ainsi inhiber la prolifération des cellules cancéreuses, stabiliser la protéine p53, prévenir les dommages de l'ADN et réduire l'immunosuppression. Une nutrition pauvre en antioxydants favoriserait le développement de lésions intraépithéliales. **(Koshiyama., 2019)**

\*Absence de suivi par frottis : dans le dépistage du cancer du col de l'utérus, le frottis est le premier examen indiqué. **(Hantz., 2021)**

### **VIII.2 Facteurs liés à l'hôte (endogène) :**

\*Facteur génétique : le polymorphisme génétique du système HLA influence la réponse immune, la persistance virale et la survenue de tumeurs car certains allèles des gènes du CMH ont été associés à un risque plus élevé de dysplasies ou de cancers, en raison de la moindre efficacité de présentation des peptides antigéniques aux lymphocytes T et donc d'une réponse immunitaire plus faible. **(Kebbane et Saci., 2021)**

\*Système immunitaire "immunodépression" : les femmes fortement immunodéprimées présentent un risque fortement accru de cancer du col de l'utérus car elles sont plus susceptibles à l'infection à HPV.

Les femmes vivant avec le VIH sont également considérées comme à risque en raison de leur incapacité à éliminer efficacement l'infection par le HPV. **(Choi et al., 2023)**

\*La ménarche : la ménarche précoce est associée à un risque accru de cancer du col de l'utérus chez les jeunes femmes. Les femmes ayant eu leur première menstruation avant l'âge de 13 ans ont un risque plus élevé de développer un cancer du col que les femmes ayant eu leur première menstruation à l'âge de 14 ans ou plus. **(Bray et al., 2019)**

\*Comportement sexuel : les caractéristiques de la vie sexuelle ne sont pas considérées comme des cofacteurs de la carcinogenèse. Cependant, le risque d'infection par des HPV est multiplié par les contacts sexuels donc l'activité sexuelle est considérée comme un facteur de risque. **(Sebban., 2019)**

Le nombre plus ou moins élevé de partenaires sexuels au cours de la vie (multipartenaire) ainsi que la précocité des rapports sexuels ont une influence sur la survenue du cancer du col de l'utérus, 40 % des infections par les HPV ont lieu dans les deux ans qui suivent le premier rapport sexuel. **(Sebban., 2019)**

\*Contraception orale : l'utilisation à long terme de pilules contraceptives "oestroprogestative" (plus de 5 ans) est associée à un risque certain de développer un cancer du col de l'utérus, en particulier pour l'adénocarcinome. **(Asthana., 2021)**

\*Multiparité : les femmes ayant accouché d'un grand nombre d'enfants sont plus susceptibles d'avoir une infection au HPV et donc de développer une lésion précancéreuse. **(Sebban., 2019)**

Les traumatismes subis pendant l'accouchement, les changements au niveau des hormones et de la nutrition ainsi qu'une vitalité virale accrue pendant la grossesse peuvent expliquer une sensibilité aux lésions précancéreuses. De même, le jeune âge lors d'une première grossesse est un facteur de risque. **(Cherifi et Koriche., 2018)**

### **VIII.3 Facteurs viraux :**

La coinfection par plusieurs types d'HPV à haut risque ou par d'autres virus sexuellement transmissibles favorise le développement du cancer du col de l'utérus car leur association dans le col réduit les chances d'élimination spontanée de ces virus et des lésions qui leur sont associées. **(Padilla et al., 2020)**

## **IX. Prévention du cancer du col de l'utérus :**

Le cancer du col de l'utérus nécessite une stratégie stricte pour l'éliminer car il représente un réel problème de santé public. Grâce à la prévention ce cancer peut être évité. Il existe deux stratégies de prévention : la prévention primaire qui est la vaccination et la prévention secondaire qui est le dépistage. **(OMS., 2022)**

### **IX.1 . Prévention primaire (Vaccination) :**

La vaccination repose sur un principe général qui consiste à présenter à l'organisme des protéines ou des fragments de protéines du microorganisme contre lequel on veut se protéger en suscitant chez le receveur la fabrication d'anticorps et une immunogénicité cellulaire pour être prêt à combattre une infection ultérieure. **(Galibert., 2021)**

Les vaccins contre le CCU ont pour but seulement de prévenir l'infection HPV et ses conséquences, ils ne peuvent ni traiter l'infection ni le cancer du col. Cependant, ils sont très efficaces en terme de prévention d'après les essais cliniques et la surveillance qui suit la mise sur le marché. **(Amadou., 2020)**

Ils se font dans plusieurs pays et ciblent le public suivant : les jeunes filles n'ayant jamais été contaminées (<14 ans), les jeunes filles de 15 à 23 ans dans l'année suivant les premiers rapports pour un rattrapage. **(Cherifi et Koriche., 2018)**

En Algérie, la vaccination contre le HPV ne figure pas au calendrier du programme national de vaccination. **(OMS., 2022)**

### IX.1.1 Vaccination prophylactique (anti-papillomavirus) :

C'est une vaccination préventive ayant pour but d'induire la production d'anticorps neutralisants contre la capsid virale aboutissant à une mémoire immunitaire qui permet de lutter contre le virus plus rapidement en cas de contact, autrement dit ; elle permet de stimuler le système immunitaire. **(Robert., 2016)**

Ces anticorps doivent être présents au niveau de la muqueuse et des sécrétions cervico-vaginales avant la première exposition au virus. **(Amadou., 2020)**

Contrairement aux autres vaccins, les vaccins anti-papillomavirus ne sont pas des vaccins vivants atténués ou inactivés car le papillomavirus n'est pas cultivable et le génome viral contient des oncogènes (E6 et E7). De ce fait, l'approche choisie pour concevoir ces vaccins a été de cibler les protéines de la capsid virale grâce à la propriété d'auto-assemblage en grande quantité de la protéine majeure de la capsid L1 dans différents systèmes eucaryotes permettant la synthèse de l'antigène viral. **(kebbane et Saci., 2021)**

Les vaccins anti-papillomavirus sont produits par l'insertion du gène L1 dans des cellules d'eucaryotes : insectes (infectées par des baculovirus) ou dans des levures (*saccharomyces cerevisiae*). Celles-ci servent d'usines où ont été insérés les gènes du HPV, programmés pour fabriquer eux-mêmes la protéine L1 de la capsid. Ces protéines L1 sont recueillies et purifiées. Elles peuvent ensuite s'auto assembler entre elles, 5 par 5 formant des capsomères. Ces dernières s'auto-assemblent ensuite entre elles, créant une capsid vide tout à fait semblable à celle du virus appelée pseudo-particules virales (VLP). **(Le Houézec., 2020) (Figure 22)**

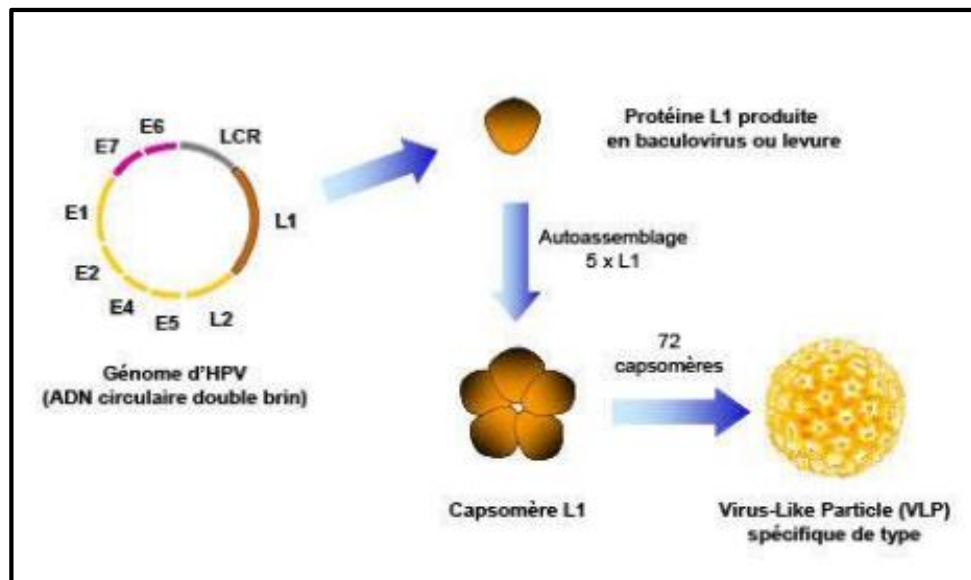


Figure 22 : Etapes de la fabrication des vaccins

(Le Houézec., 2020)

Ces pseudo-particules virales ainsi obtenues ressemblent donc au virus sans contenir son matériel génétique. De ce fait, une fois inoculées, elles ne provoquent pas la maladie mais en revanche, suscitent une réaction immunitaire en trompant le système immunitaire qui les reconnaît comme des virus car elles se sont avérées hautement immunogènes. (Amadou., 2020)

Trois vaccins prophylactiques différents sont actuellement commercialisés dans de nombreux pays pour la prévention des maladies cervicales y compris les néoplasies cervicales intraépithéliales, ils varient selon leurs caractéristiques spécifiques à chacun d'entre eux (types de HPV...). (Ngoma and Autier., 2019)

1. **Vaccin bivalent (Cervarix<sup>®</sup>)** : il protège contre l'infection par les deux principaux types de HPV cancérogènes : HPV16 et 18, qui ensemble sont responsables d'environ 70 % de tous les cancers du col de l'utérus. Il a été produit à l'aide de cellules d'insectes infectées par un baculovirus recombinant, l'adjuvant utilisé est l'ASO4, association d'hydroxyde d'aluminium et de 3-deacylatedmonophosphoryl lipid A (MLP).

2. **Vaccin quadrivalent (Gardasil<sup>®</sup>)** : il protège contre l'infection par les types 16, 18, 6 et 11 du HPV. C'est un vaccin recombinant synthétisé dans *Saccharomyces cerevisiae*, il contient comme adjuvant le sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium. **(kebbane et Saci., 2021)**
3. **Vaccin nona-valent (Gardasil 9<sup>®</sup>)** : il protège contre l'infection par les mêmes types du HPV que le vaccin quadrivalent (6, 11, 16 et 18) ainsi que d'autres types 31, 33, 45, 52 et 58. **(Jach et al., 2016)**

### IX.1.2 Vaccination thérapeutique :

Son but est de sensibiliser les cellules immunocompétentes pour neutraliser l'infection HPV déjà installée et faire régresser les lésions précancéreuses.

Elle peut être formée à partir de protéines recombinantes, de virus ou de bactéries recombinants associés à des gènes codant pour certains types d'HPV, à partir de fragments de plasmide ou ADN. Tous, stimulent l'immunité T cellulaire en présentant les antigènes vaccinaux à la surface des cellules qui les ont intégrés en association avec les molécules HLA de classe I ou II afin de stimuler respectivement les lymphocytes T CD8+ et CD4+. **(Guedouah et Rahoui., 2021)**

### IX.2 Prévention secondaire (Dépistage) :

Il a pour but de diagnostiquer la maladie avant l'apparition de symptômes, il permet donc de détecter les lésions précancéreuses qui peuvent évoluer jusqu'au stade cancer en absence de traitement. **(Barré et al., 2017)**

Pour le cancer du col, il se réalise par la pratique de frottis cervicaux utérin **(FCU)** : deux examens à un an d'intervalle. Après ces deux FCU, un nouveau test trois ans plus tard est effectué si le résultat des 2 premiers tests est normal. **(Hentati., 2019)**

Il s'adresse principalement à toutes les femmes de 20 à 65 ans car il est plus efficace pour diminuer le taux de mortalité et d'incidence. **(Hentati., 2019)**

### IX.3 . Prévention par antioxydants :

Le cancer du col de l'utérus est souvent associé au stress oxydatif ou à la carence en antioxydants. Au cours des dernières décennies, les antioxydants alimentaires, tels que les vitamines ont fait l'objet d'une grande attention dans le cadre de la prévention du cancer.

La consommation de vitamines A et D et de caroténoïdes peut inhiber le développement précoce du cancer du col de l'utérus. L'apport en folates peut prévenir ou inhiber l'évolution de l'infection par le HPV vers différents stades de CIN. La consommation de vitamines C et E peut largement inhiber le processus de développement du cancer du col de l'utérus. Les polyphénols sont souvent utilisés dans les cas de cancer du col de l'utérus en association avec la chimiothérapie et la radiothérapie. En ce qui concerne les nutriments, les différents antioxydants peuvent avoir des capacités différentes d'intervention dans l'histoire naturelle des maladies du col de l'utérus associées à l'infection par le HPV. En ce qui concerne les aliments, la consommation de légumes et de fruits contenant de multiples vitamines peut largement freiner le développement du cancer du col de l'utérus. **(Ono et al., 2020)**

### **X. Symptômes du cancer du col utérin :**

Le cancer du col utérin est généralement asymptomatique au premier stade, il est découvert le plus souvent suite au dépistage. Cependant, il peut parfois entraîner des symptômes qui pousseront la patiente à aller consulter. **(François., 2021)**

Parmi les symptômes qui peuvent apparaître au stade précoce, on a :

- ❖ Les Métrorragies : c'est le symptôme maître du cancer du col utérin. Typiquement c'est une perte de sang rouge vif, indolore et pas très abondante. Il y'a :
  - Une métrorragie provoquée post-coïtale, c'est-à-dire un saignement génital survenant après une relation sexuelle.
  - Une métrorragie spontanée survenant en dehors de la période des règles.
  - Une métrorragie post-ménopausique.
- ❖ Les leucorrhées : peuvent être le signe révélateur, elles traduisent l'inflammation propre du cancer entraînant des pertes troubles plus ou moins infectées. Parfois striées de sang, elles sont caractérisées par le fait d'être persistantes.
- ❖ Augmentation des pertes vaginales parfois avec une odeur désagréable.
- ❖ Une dyspareunie, c'est-à-dire une douleur lors des rapports sexuels. **(François., 2021) ; (Guedouah et Rahoui., 2021) ; (OMS, 2022)**

Au fur et à mesure que la tumeur progresse, des symptômes plus graves peuvent apparaître, tels que :

- ⊙ Des douleurs dans le bas du ventre et au niveau de la région pelvienne.
- ⊙ Une difficulté à uriner ou de faux besoins d'aller à la selle.
- ⊙ Des douleurs permanentes dans le dos, les jambes ou le bassin.
- ⊙ Perte de poids, perte d'appétit et fatigue.
- ⊙ Inconfort vaginal.
- ⊙ Un œdème sur une ou les deux jambes. **(OMS., 2022) ; (François., 2021) ; (Johanna., 2020)**

### XI. Diagnostic :

Il est basé sur plusieurs examens dont les suivants :

#### XI.1 Examen clinique :

Il est réalisé lors d'une consultation et comprend tout d'abord un entretien avec la patiente pour chercher les antécédents médicaux, personnels, familiaux, chirurgicaux et surtout gynéco-obstétricaux.

Son objectif est de détecter des signes visibles et palpables du cancer et de son extension éventuelle aux organes voisins.

Il repose sur un examen au spéculum suivi de touchers pelviens : touchers vaginal (TV) et touchers rectale (TR) qui permettent de déterminer le volume tumoral, la consistance siége et l'étendu. Ainsi que sur un examen abdominal et examen des aires ganglionnaires. **(Cherifi et Koriche., 2018)**

#### XI.2 Examen cytologique :

Le frottis cervico-utérin "FCU" qui consiste à insérer un spéculum dans le vagin afin de l'élargir puis faire un prélèvement par grattage de cellules à la surface du col (exactement dans la zone de remaniement "ZR") à l'aide d'une petite brosse ou d'un petit bâton en bois afin d'analyser l'aspect des cellules de la muqueuse cervicale par examen microscopique. **(PDQ cancer., 2023) (Figure 23)**

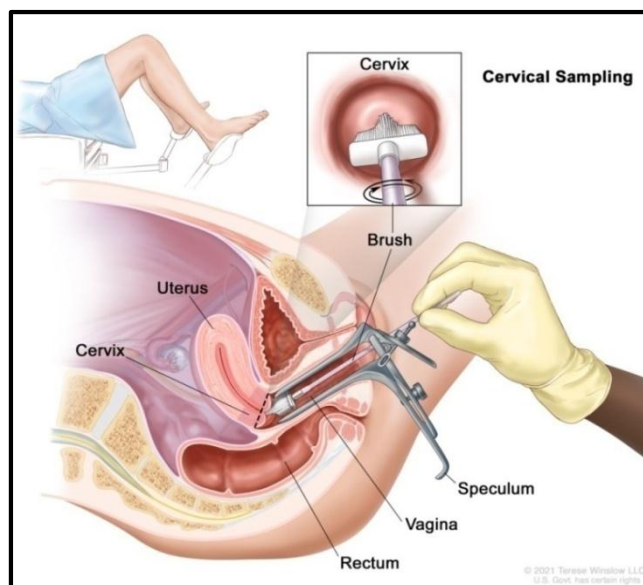


**Figure 23 : Illustration d'un prélèvement utérin (frottis)**

**(Terese winslow., 2021)**

Il est effectué en dehors des rapports sexuels, des cycles menstruels, de la pré-ovulation en absence d'infection locale, ou après des traitements oestrogéniques chez la femme ménopausée. **(Giraud et Tédaniel., 2019)**

Deux méthodes sont utilisées pour la cytologie cervicale. La première est la méthode conventionnelle de Papanicolaou "**PAP**" et la deuxième est la cytologie en phase liquide "**CPL**". **(Hashmi et al., 2020)**

Pour le frottis conventionnel de Papanicolaou, les échantillons sont prélevés à l'aide d'une spatule et d'une brosse, puis étalés sur une lame en verre et colorés avec le colorant PAP. **(Hashmi et al., 2020)**

La cytologie en phase liquide consiste à examiner les cellules en les dissolvants dans un liquide, elle permet d'obtenir un frottis fin et monocouche avec un fond clair.

Le test de la CPL est utilisé pour détecter les HPV à haut risque et les modifications cervicales de bas grade. Il est plus précis et moins invasif que le frottis conventionnel. **(Hashmi et al., 2020) ; (Ajay., 2020)**

Si le frottis est anormal, le médecin peut effectuer une procédure appelée colposcopie et peut également faire une biopsie (prélever un échantillon de tissu) sur les zones qui semblent anormales. L'échantillon de tissu est ensuite envoyé à un laboratoire pour analyse et diagnostic définitif. **(Mayo clinic., 2022)**

### **XI.3 Examens histologiques :**

**\*Colposcopie :** c'est un examen qui permet d'examiner de plus près le col de l'utérus d'une façon agrandie à l'aide d'un outil lisse en forme de tube appelé spéculum qui est délicatement placé dans le vagin pour l'ouvrir et d'une loupe binoculaire grossissante appelée colposcope. **(NHS., 2022)**

Cet examen est réalisé en vue de la détection des CIN, des SIL et du cancer invasif suspecté par le frottis. **(Khan et al., 2017)**

Les différents types de colposcopie :

- Colposcopie sans préparation.
- Colposcopie après l'application d'une solution d'acide acétique : dans un cas normal, l'épithélium pavimenteux apparaît rose et l'épithélium cylindrique rouge (col négatif à l'acide acétique). Dans le cas des dysplasies et les cancers invasifs, l'épithélium malpighien apparaît nettement blanc (col positif à l'acide acétique). **(Diawara., 2018) (Figure 24)**

- Colposcopie après le test au lugol : l'épithélium pavimenteux normal est riche en glycogène, tandis que l'épithélium cylindrique ne contient pas de glycogène, de même que l'épithélium pavimenteux immature qui n'est que rarement ou partiellement glycogéné. Les lésions CIN ou le cancer invasif ne contiennent pas de glycogène ou très peu.

L'iode étant glycophile, une solution iodée sera donc absorbée par un épithélium riche en glycogène. C'est la raison pour laquelle, l'épithélium pavimenteux normal prend une coloration noire ou brun acajou après application d'iode. L'épithélium cylindrique qui ne contient pas de glycogène, ne prend pas la coloration à l'iode, et peut même paraître légèrement décoloré à cause de la fine pellicule déposée par la solution iodée.

Les zones affectées par un CIN ou un cancer invasif sont également iodo-négatives et apparaissent sous l'aspect de régions jaune moutarde ou safran, épaisses. **(Diawara., 2018)** **(Figure 25)**



**Figure 24 : Col négatif (A) et positif (B) à l'acide acétique. (Diawara., 2018)**

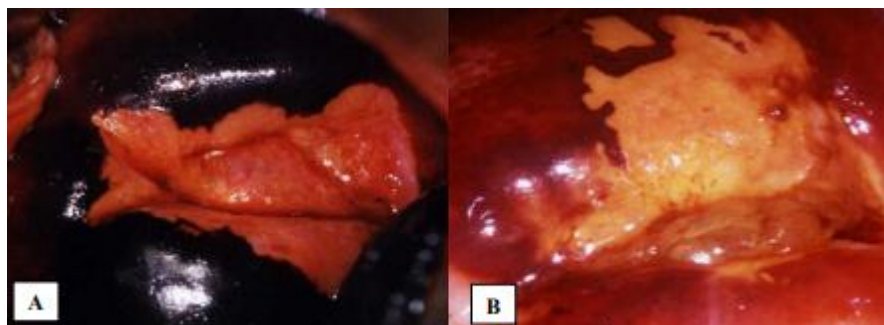


**Figure 25 : Col négatif (A) et positif (B) au soluté de lugol. (Diawara., 2018)**

**\*Biopsie cervicale** : c'est une procédure qui consiste à prélever un ou plusieurs fragments sur le col de l'utérus qui présentent des lésions suspectes sous contrôle colposcopie, afin qu'un pathologiste puisse l'examiner au microscope pour y détecter des signes de cancer.

Les types de biopsies suivants sont utilisés pour rechercher un cancer du col de l'utérus :

- La biopsie à l'emporte-pièce : consiste à prélever un petit morceau de tissu rond à l'aide d'un instrument circulaire creux et tranchant.
- Le curetage endocervical : consiste à prélever des cellules ou des tissus dans le canal cervical à l'aide d'une curette (instrument en forme de cuillère). Cette procédure ne permet de prélever qu'une petite quantité de tissu.
- La procédure d'excision électrochirurgicale à l'anse (LEEP) : utilise une fine boucle de fil métallique, à travers laquelle passe un courant électrique, pour retirer du tissu du col de l'utérus.
- La biopsie conique (conisation) : consiste à prélever un morceau de tissu plus grand, en forme de cône, sur le col de l'utérus et le canal cervical. (NIH., 2023) (Figure 26)

Quel que soit la technique de biopsie utilisée, elle doit être suffisamment profonde pour établir le diagnostic. (Echafi., 2019)

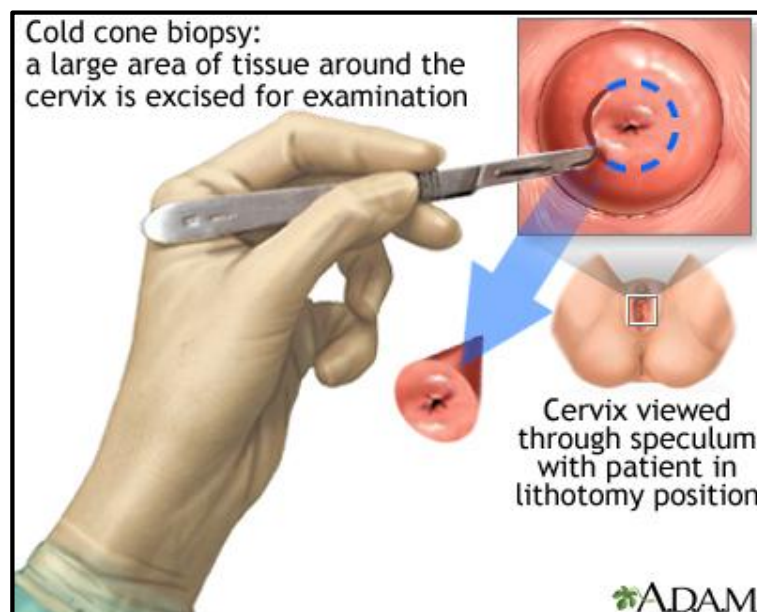


**Figure 26 : Illustration de la biopsie conique**  
(ADAM., 2022)

**\*Bilan radiologique (échographie pelvienne et endovaginale) :** l'échographie pelvienne montre une pathologie utérine ou annexielle et renseigne sur le volume tumoral cervicale. La visualisation des atteintes vaginales, paramétriales, les envahissements vésicaux et rectaux ainsi que les envahissements des cloisons recto-vaginale et vésico-vaginale est possible en utilisant de sondes endovaginales ou endorectales. L'échographie permet aussi de suivre l'évolution de la tumeur au cours du traitement. **(Echafi., 2019)**

**\*IRM pelvienne :** permet d'estimer la taille de la tumeur et d'évaluer son extension loco-régionale en raison de sa très bonne définition des tissus mous au niveau pelvien. Elle est utile pour déterminer la meilleure stratégie thérapeutique entre la chirurgie et la chimioradiothérapie. **(Lucia., 2021)**

**\*Analyse biologique :** consiste à faire une numération des cellules du sang, un bilan hépatocellulaire, un bilan rénal et le dosage de marqueurs tumoraux dont le choix dépend de la nature du cancer du col : le marqueur SCC "squamous cell carcinoma antigen" pour les cancers épidermoïdes et le marqueur CA125 pour les adénocarcinomes. **(IMAGYN., 2018)**

**\*Double immuno-marquage p16/Ki67 :** il est nécessaire d'établir un double marquage des p16 et ki67 afin de trier les différentes patientes en fonction des résultats du dépistage préliminaire.

P16 agit comme une protéine régulatrice du cycle cellulaire (une protéine suppresseur de tumeur) qui induit l'arrêt du cycle cellulaire et Ki67 est un marqueur de prolifération cellulaire. Dans des conditions physiologiques, elles ne peuvent pas s'exprimer conjointement dans les mêmes cellules épithéliales du col de l'utérus.

La co-expression de ces deux molécules suggère une dérégulation du cycle cellulaire médiée par l'infection à HR-HPV et prédit la présence de lésions épithéliales cervicales de haut grade.

Les cellules positives à double coloration p16/Ki67 présentent des signaux cytoplasmiques bruns pour l'expression de la p16, et des signaux nucléaires rouge foncé à rouge brun pour la colocalisation de la p16 et de Ki-67 dans la même cellule. **(Yu et al., 2019)**

### **XII. Traitement du cancer du col utérin :**

Aujourd'hui, le traitement se fait principalement par les thérapies standards, la chirurgie ou la radiothérapie se font pour les lésions de stades précoces (non invasives), les petites tumeurs ou après traitement par radiothérapie/curiethérapie et la chimiothérapie ou la radio-chimiothérapie se font pour les lésions de stades plus évolués. **(IMAGYN., 2019)**

Le stade et l'étendue de la progression du cancer du col de l'utérus déterminent la stratégie de traitement nécessaire. Les traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres. **(Burmeister et al., 2022)**

Cependant, la prise en charge des cancers du col utérin est en constante évolution. Les indications thérapeutiques ont évolué grâce aux essais cliniques et la compréhension croissante des mécanismes moléculaires. D'autres stratégies anticancéreuses sont activement étudiées. **(Annede et al., 2019)**

La thérapie ciblée et l'immunothérapie sont des domaines en pleine expansion qui offrent l'espoir d'améliorer la survie des patientes, ceci dit ; ces approches sont très prometteuses. **(Ferrall et al., 2021)**

#### **XII.1 Chirurgie :**

La place de la chirurgie a été formalisée par les recommandations internationales. Pour les petites tumeurs, une chirurgie exclusive avec ou sans préservation de la fertilité est le standard thérapeutique. **(Annede et al., 2019)**

Elle peut consister à une ablation localisée : conisation et trachélectomie radicale ; ou une hystérectomie totale. **(Giraud et Tédaniel., 2019)**

La conisation consiste à exciser une partie du col de l'utérus en forme de cône afin d'éliminer toute la zone de la lésion cervicale, ainsi que toute la zone de transformation. Elle peut être réalisée à l'aide d'un scalpel, d'un laser ou d'une procédure d'excision électro-chirurgicale à l'anse (LEEP) pour « **LOOP electro excision procedure** ». **(Couper et al., 2022)**

La trachélectomie radicale consiste en l'ablation en bloc du col de l'utérus, des marges vaginales et des paramètres, tout en laissant le corps utérin et les annexes. **(Smith et al., 2020)**

La conisation et la trachélectomie ont été proposées comme traitements alternatifs pour épargner les organes reproducteurs chez les femmes qui souhaitent conserver leur fertilité. **(Matsu et al., 2020)**

L'hystérectomie totale, quant à elle, consiste à une exérèse complète de l'utérus et du col de l'utérus avec annexectomie bilatérale, elle s'étend quelque peu aux paramètres selon l'implication tumorale initiale et dans la plupart des cas liée à une lymphadénectomie ilio-pelvienne. **(Giraud et Tédaniel., 2019)**

En conséquence de l'hystérectomie totale, les femmes en âge de procréer atteintes de cette maladie perdront leur fertilité future. **(Matsu et al., 2020)**

### **XII.2 Chimiothérapie :**

Utilise des médicaments anticancéreux qui sont injectés dans une veine ou administrés par voie orale. Ces médicaments pénètrent dans la circulation sanguine et peuvent atteindre presque toutes les parties du corps, ce qui rend ce traitement utile pour tuer les cellules cancéreuses. **(American cancer society., 2020)**

Elle est généralement administrée en tant que thérapie adjuvante après la chirurgie lorsque des caractéristiques tumorales de mauvais pronostic augmentent le risque de récurrence. **(Burmeister et al. ,2022)**

Elle peut être administrée conjointement avec la radiothérapie, on parle alors de chimio-radiothérapie concomitante, cela la rend plus efficace. **(Giraud et Tédaniel., 2019)**

Dans les formes métastatiques du cancer du col ou en cas de récurrences, une chimiothérapie palliative peut être indiquée. Elle est utilisée pour améliorer la qualité de vie et soulager les symptômes de la maladie. **(Hentati., 2019) ; (Burmeister et al., 2022)**

### **XII.3 Radiothérapie :**

Traitement qui consiste à utiliser un rayonnement à haute énergie « ionisant » pour détruire les cellules cancéreuses ou empêcher leur développement, elle est souvent administrée après une intervention chirurgicale ou avant dans certains cas. **(IMAGYN., 2019)**

Actuellement, il existe trois types :

- Radiothérapie externe “**EBRT**” pour « **External Beam Radiation Therapy** » ou téléthérapie (à travers la peau) : une machine à l'extérieur du corps envoie des radiations vers la tumeur : l'utérus, les paramètres et les aires ganglionnaires pelviennes. Elle est précédée par une phase préparatoire où le radiothérapeute observe la patiente, sa tumeur et les organes à protéger. **(IMAGYN., 2019)**

- Radiothérapie interne ou curiethérapie “**RT interne**” (à travers le vagin) : utilise une source de rayonnement placée dans un dispositif dans le vagin et parfois dans le col de l'utérus. (**American cancer society., 2020**)
- Radiothérapie avec modulation d'intensité “**IMRT**” pour « **Intensity-modulated radiotherapy** » : une forme plus avancée de radiothérapie, implique la manipulation de faisceaux de rayonnement de photons et de protons pour correspondre à la forme de la tumeur et est utilisée à la fois pour les tumeurs cancéreuses et non cancéreuses. (**Burmeister et al., 2022**)

En général, une combinaison de radiothérapie externe et de curiethérapie est utilisée. (**IMAGYN., 2019**)

### **XII.4 Thérapie ciblée :**

Est spécifiquement conçue pour inhiber les molécules, le plus souvent des protéines qui sont spécifiquement exprimées par les cellules cancéreuses et qui sont responsables du contrôle de la croissance, de la prolifération et de la propagation du cancer.

On s'attend donc à ce que les thérapies ciblées aient une efficacité accrue et des effets indésirables réduits par rapport aux chimiothérapies actuelles qui tuent à la fois les cellules cancéreuses et les cellules normales qui se divisent rapidement, ce qui entraîne des effets secondaires débilissants tels que l'anémie et l'alopécie.

La thérapie ciblée vise également à cibler les mécanismes de résistance des tumeurs aux médicaments, car il s'agit d'un défi majeur dans le paradigme thérapeutique actuel. (**Burmeister et al., 2022**)

### **XII.5 L'immunothérapie :**

Vise à modifier et à recruter le système immunitaire de l'hôte pour cibler plus efficacement et plus spécifiquement les cellules cancéreuses.

En raison de la quasi-omniprésence du HPV dans le cancer du col de l'utérus, les traitements antigéniques spécifiques ciblant les oncoprotéines du hrHPV peuvent inciter le système immunitaire de l'hôte à cibler les cellules épithéliales cervicales dysplasiques précancéreuses et malignes qui expriment les oncoprotéines du HPV.

Actuellement, un seul médicament immunothérapeutique (pembrolizumab) est jusqu'à présent été approuvé par la FDA pour une utilisation contre le cancer du col de l'utérus. **(Ferrall *et al.*, 2021)**

Il existe plusieurs immunothérapies, parmi elles la thérapie par les cellules T CAR.

**Cellules T à récepteur d'antigène chimérique (CAR) :** cette thérapie nécessite une réorientation génétique de la spécificité des cellules T, elle consiste à prélever des lymphocytes d'infiltration tumorale (les cellules T) dans le tissu tumoral ou le sang périphérique des patients, à les développer ex vivo par l'introduction de structure de reconnaissance synthétique dans la cellule T hôte, appelée récepteur d'antigène chimérique (CAR ) et à les réinjecter dans le patient afin de cibler efficacement les cellules cancéreuses.

L'un de ses principaux avantages est qu'elle ne nécessite pas un système de présentation du CMH intact sur les cellules cancéreuses.

Il existe actuellement un essai en cours sur l'utilisation des cellules CAR T dans le cancer du col de l'utérus mais jusqu'à présent, cette thérapie ne s'est pas révélée être un traitement immunothérapeutique vraiment efficace contre ce type de cancer. **(Burmeister *et al.*, 2022)**

# **PARTIE PRATIQUE**

---

# MATÉRIEL ET MÉTHODES

---

### **I. Objectifs de ce travail :**

L'objectif de notre étude était d'essayer de déterminer les cofacteurs qui pourraient être liés au cancer du col utérin, identifier les techniques actuelles les plus fiables pour le dépistage et le diagnostic de cette pathologie et enfin chercher à mettre en évidence le profil clinique et histologique chez quelques patientes habitant la wilaya d'Oran.

### **II. État des lieux :**

#### **Le type et la période de l'étude :**

**1<sup>ère</sup> étude :** nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive concernant 27 cas de patientes ayant réalisé un test d'HPV par RT-PCR dans un but préventif. Les données ont été colligées au niveau du laboratoire d'analyses médicales du Docteur Houbad d'Oran sur une période de 3 années, allant de décembre 2016 à novembre 2019.

**2<sup>ème</sup> étude :** nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive concernant 17 cas de patientes atteintes de cancer du col utérin. Les données ont été colligées au niveau du service d'oncologie du centre hospitalier universitaire (CHU) d'Oran sur une période d'une année, allant de janvier 2022 à décembre 2022.

À côté de cette 2<sup>ème</sup> étude rétrospective, des manipulations cytologiques, anatomopathologiques et immunohistochimiques ont été conduites au sein du laboratoire d'anatomie-pathologie afin de voir les moyens de dépistage et diagnostic de cette maladie.

### **III. Les considérations éthiques et administratives :**

En ce qui concerne les mesures éthiques et administratives, nous avons tenu au respect des règles suivantes :

- L'anonymat et la confidentialité des informations recueillies à partir des dossiers de patientes.
- L'approbation et la permission du directeur du centre hospitalier universitaire et des structures d'accueil (chef de service d'oncologie, chef de service du laboratoire d'anatomopathologie et le propriétaire du laboratoire d'analyses médicales Docteur Houbad).

### IV. La population étudiée :

#### IV.1 Les critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre 1<sup>ère</sup> étude toutes les patientes présentant une demande de test d'HPV recherchant les génotypes oncogènes 16 et 18.

Dans notre 2<sup>ème</sup> étude, nous avons inclus toutes les patientes présentant un cancer du col utérin diagnostiquées via un examen cytologique (FCU), anatomopathologique (biopsie du col) et immunohistochimique au niveau du service d'anatomie-pathologie du CHU d'Oran, dont la classification histologique est basée sur celle proposée par la fédération internationale des gynécologues obstétriciens « FIGO », suivies et traitées au niveau du service d'oncologie du CHU d'Oran.

#### IV.2 Les critères d'exclusion :

Nous avons exclu de notre 1<sup>ère</sup> étude toutes les patientes présentant une infection chronique, bactérienne ou mycosique.

Nous avons exclu de notre 2<sup>ème</sup> étude :

- Les patientes prises en charge en dehors du service d'oncologie ;
- Les patientes prises en charge en dehors de la période d'étude ;
- Les patientes présentant une tumeur bénigne ;
- Dossiers incomplets.

#### IV.3 La méthode d'échantillonnage :

Dans notre 1<sup>ère</sup> étude nous avons utilisé les comptes rendus du génotypage du virus HPV (**Annexe 2**) des patientes retrouvées aux archives du laboratoire d'analyses médicales du Docteur Houbad d'Oran afin de collecter les paramètres suivants : âge des patientes, le résultat du test, le contrôle de la RT-PCR.

Le génotypage (méthode de détection) a été réalisé par une méthode de biologie moléculaire ; la PCR en temps réel par hydrolyse de sondes (Taqman ®).

Dans notre 2<sup>ème</sup> étude nous avons utilisé les dossiers (17 dossiers) des patientes retrouvées aux archives du service d'oncologie pour la collecte des données où on a trouvé une fiche d'exploitation (des questionnaires) préalablement établie englobant toutes les informations

nécessaires, ce qui nous a permis de faire notre propre fiche d'enquête (**Annexe 3**) contenant les paramètres suivants :

- ❖ Âge des patientes ;
- ❖ Âge des premières menstruations (ménarche) ;
- ❖ Âge du début de l'activité sexuelle ;
- ❖ Parité ;
- ❖ Circonstances de découverte (symptômes apparus) ;
- ❖ Type histologique ;
- ❖ Stade tumorale.

Le matériel de notre étude est représenté par les FCU et les biopsies du col parvenues au laboratoire du service d'anatomie-pathologie du CHU d'Oran.

## V. Matériel et méthodologie de pratique :

### V.1 Étude cytologique “ le frottis cervico-utérin ” :

Pour le dépistage et la prévention du cancer du col de l’utérus, le frottis cervico-utérin est nécessaire et important car il permet de détecter l’ADN du HPV.

Le prélèvement est réalisé par des gynécologues ou des sages-femmes, puis étalé et fixé par un spray sur lame. Ensuite il est envoyé au laboratoire d’anatomie-cyto pathologie pour la suite des étapes restantes.

Le laboratoire va procéder à une coloration Papanicolaou (**Figure 27**), au montage et à l’observation microscopique afin de donner le compte-rendu.

**Rappel :** la coloration PAP représente la coloration de référence. Elle est standard et permet de mettre en évidence les différents composants cellulaires, nucléaires et cytoplasmiques ce qui permet de bien examiner l’échantillon et cela se réalise grâce aux différentes solutions et différents colorants utilisés.

#### ✓ Matériel utilisé :

- Cuves de coloration en verre ;
- Lamelles ;
- Portoir de lames ;
- Eukitt ;
- Hématoxyline de Harris ;
- Colorant EA-50 ;
- Colorant Orange G6 ;
- Eau robinet ;
- Eau distillée ;
- Xylène ;
- Alcool (70°, 80°, 95°, 100°).

#### ✓ Mode opératoire :

##### ▪ Coloration Papanicolaou :

Les étapes de ce protocole sont représentées dans le tableau suivant.

Tableau V : Protocole de la coloration Papanicolau

| Étape : | Solution :                                    | Durée :    |
|---------|-----------------------------------------------|------------|
| 1       | Alcool à 80°                                  | 2 minutes  |
| 2       | Eau courante (du robinet) pour le rinçage     | 3 minutes  |
| 3       | Hématoxyline Harris (coloration du noyau)     | 1 minute   |
| 4       | Eau courante (du robinet) pour le rinçage     | 3 minutes  |
| 5       | Eau distillée (rôle de tampon)                | 2 minutes  |
| 6       | Alcool à 70°                                  | 2 minutes  |
| 7       | Alcool à 95°                                  | 2 minutes  |
| 8       | Colorant Orange G6 (coloration cytoplasmique) | 2 minutes  |
| 9       | Alcool à 95°                                  | < 1 minute |
| 10      | Colorant EA-50 (coloration cytoplasmique)     | 3 minutes  |
| 11      | Alcool à 95°                                  | < 1 minute |
| 12      | Alcool absolu (100°)                          | < 1 minute |
| 13      | Xylène                                        | 3 minutes  |

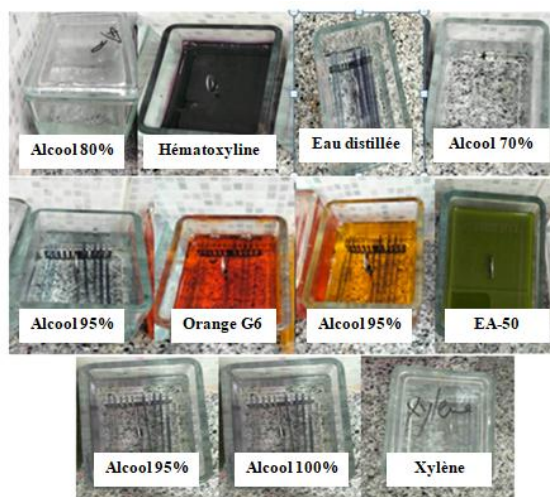


Figure 27 : Solutions et colorants de la coloration Pap

### ■ Montage des lames :

Après la coloration, le montage s'est fait entre lame et lamelle en utilisant un baume d'inclusion « l'Eukitt ». (Figure 28)



**Figure 28 : Photographie de montage des lames**

### V.2 Étude anatomopathologique :

L'examen anatomopathologique consiste en l'analyse macroscopique (à l'œil nu) et microscopique de prélèvements.

Afin de rendre visible ce que l'on veut observer au microscope, il est nécessaire de mettre en œuvre une technique qu'on applique au matériel (pièces opératoires ou biopsies). Les coupes histologiques examinées sont le fruit de cette technique.

#### ✓ Matériel utilisé :

- |                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| • Formol ;                  | • Eau robinet ;       |
| • Toluène ;                 | • Glycérine ;         |
| • Acétone ;                 | • Albumine ;          |
| • Alcool (50°, 80°, 100°) ; | • Eukitt ;            |
| • Hématoxyline ;            | • Paraffine ;         |
| • Acide acétique ;          | • Papier buvard ;     |
| • Carbonate de lithium ;    | • Portoir des lames ; |
| • Éosine ;                  | • Lamelles ;          |

## MATERIEL ET METHODES

- Lames ;
- Cassettes ;
- Moules en métal ;
- Pinces ;
- Cuves de coloration en verre ;
- Congélateur ;
- Étuve ;
- Plaque chauffante ;
- Table d'inclusion ;
- Microtome.

### ✓ Mode opératoire :

Cette technique requiert plusieurs étapes successives :

- ❶ Fixation ;
- ❷ Déshydratation ;
- ❸ Inclusion ;
- ❹ Confection des coupes histologiques ;
- ❺ Déparaffinage et réhydratation ;
- ❻ Coloration histologique ;
- ❼ Déshydratation ;
- ❽ Montage.

#### I. Fixation :

Après avoir effectué le prélèvement, la pièce (biopsie du col) a été immergée immédiatement et rapidement dans un volume de liquide fixateur « le formol 10<sup>-1</sup> ». (**Figure 29**)



**Figure 29 : Photographie d'une biopsie du col utérin fixé dans le formol**

**Rappel :** la fixation a pour but le durcissement des pièces ainsi que la conservation des structures dans un état aussi proche que possible de leur état vivant dans le temps, avec arrêt de toute activité mitotique ou enzymatique afin d'éviter les conséquences survenues après la mort cellulaire comme la dégradation et la putréfaction tissulaire. La durée de la fixation ainsi que quantité du liquide fixateur est proportionnelle à la taille de la pièce, elle varie de quelques heures à plusieurs semaines.

Une fois le prélèvement déposé au laboratoire d'anatomopathologie et l'enregistrement administratif des informations du malade a été fait, le médecin pathologiste a examiné la biopsie (examen macroscopique) : ses mesures, son aspect...

Il a ensuite déposé la biopsie dans une cassette (**Figure 30A**) puis il l'a immergé dans le formol le temps de passer à la déshydratation. (**Figure 30B**)

Pour pouvoir passer à cette nouvelle étape, il a fallu d'abord faire un rinçage pour éliminer l'excédent de fixateur.



**Figure 30 : A : Mise en place de la biopsie dans une cassette/ B : Immersion de la cassette dans le formol**

## II. Déshydratation :

A la base, la déshydratation est réalisée par un automate et comporte plusieurs étapes. (**Figure 31**)

Cependant, dans notre étude nous l'avons réalisé manuellement en raison de l'automate défectueux durant la période de réalisation de l'étude. (**Figure 32**)

Les étapes de la déshydratation sont représentées dans le tableau suivant :

**Tableau VI : Protocole de la déshydratation**

| Étape : | Solution :   | Durée : |
|---------|--------------|---------|
| 1       | Formol 10%   | 1h30    |
| 2       | Ethanol 50°  | 1h30    |
| 3       | Ethanol 100° | 1h30    |
| 4       | Acétone      | 1h30    |
| 5       | Toluène      | 1h30    |

**Rappel :** la déshydratation est une étape ayant pour but l'élimination de l'eau intracellulaire pour pouvoir réaliser une coupe fine par la suite sans perdre la structure cellulaire initiale. Étant donné que la paraffine n'est pas miscible à l'eau (hydrophobe), la pièce anatomique doit être entièrement déshydratée avant l'inclusion dans la paraffine et donc elle est immergée dans des bains d'alcool de degrés croissants.

La paraffine n'est pas non plus soluble dans l'alcool utilisé dans la déshydratation, il faut donc utiliser un solvant intermédiaire miscible à la fois dans l'éthanol et la paraffine, l'agent de clarification le plus couramment utilisé est le xylène ou le toluène.



**Figure 31 : Photographie d'un automate de déshydratation**



**Figure 32 : Photographie des étapes réalisées manuellement pour la déshydratation**

## MATERIEL ET METHODES

Après la déshydratation, on a imprégné les cassettes dans la paraffine fondue par chauffage à 59.9°C à l'étuve pendant une nuit. **(Figure 33)**



**Figure 33 : Photographie de l'étape de l'imprégnation des cassettes dans la paraffine liquide dans l'étuve**

### III. Inclusion :

On a procédé à un chauffage pour fondre la paraffine et la rendre liquide puis on l'a coulé dans un moule en métal. Ensuite, on a placé la biopsie dans la paraffine et on a terminé l'enrobage

**Rappel :** l'inclusion est l'étape qui permet la solidification du tissu, elle est privilégiée pour préserver la morphologie des tissus. Le milieu d'inclusion le plus utilisé est la paraffine (résine blanche opaque). Cette étape est réalisée à l'aide d'une table d'inclusion.

Après refroidissement au congélateur (la congélation est plus adaptée pour préserver les acides nucléiques), on s'est retrouvé en présence d'un bloc de paraffine en cassettes dur, à l'intérieur duquel la biopsie est incluse destiné à la coupe au microtome. **(Figure 34)**

## MATERIEL ET METHODES

**A : Ouverture  
de la cassette**



**B : Mise en  
place de la  
biopsie  
dans la  
paraffine  
liquide**



**C : Fermeture  
de la cassette**



**D :  
Refroidissement  
au congélateur**



**E : Bloc de  
paraffine**



**Figure 34 : Photographie de l'étape de l'inclusion à la paraffine**

### IV. Confection des coupes histologiques :

Après refroidissement et démoulage, on est passé à l'étape de la confection des coupes qui se réalise à l'aide d'un microtome équipé d'une lame de rasoir, c'est l'étape qui permet de découper l'échantillon durci de façon transversale en tranches très fines de 2 à 5  $\mu\text{m}$  d'épaisseur. Elle comporte 3 étapes :

- ❶ La microtomie : on a placé le bloc de paraffine dans le microtome, réglé l'épaisseur de la coupe puis procédé à la confection du ruban.
- ❷ L'étalement : on a étalé en dépliant le ruban sur une lame de verre contenant une large goutte de liquide permettant d'optimiser l'accroche de la coupe « l'eau albumineuse » préparée auparavant d'un mélange d'albumine, de glycérine et d'eau.

## MATERIEL ET METHODES

- ③ Le collage : on a placé la lame sur une plaque chauffante réglée à une température de 40°C pendant quelques minutes, puis on est passé au séchage en inclinant la lame et en l'essuyant moyen de papier buvard absorbant. (Figure 35)

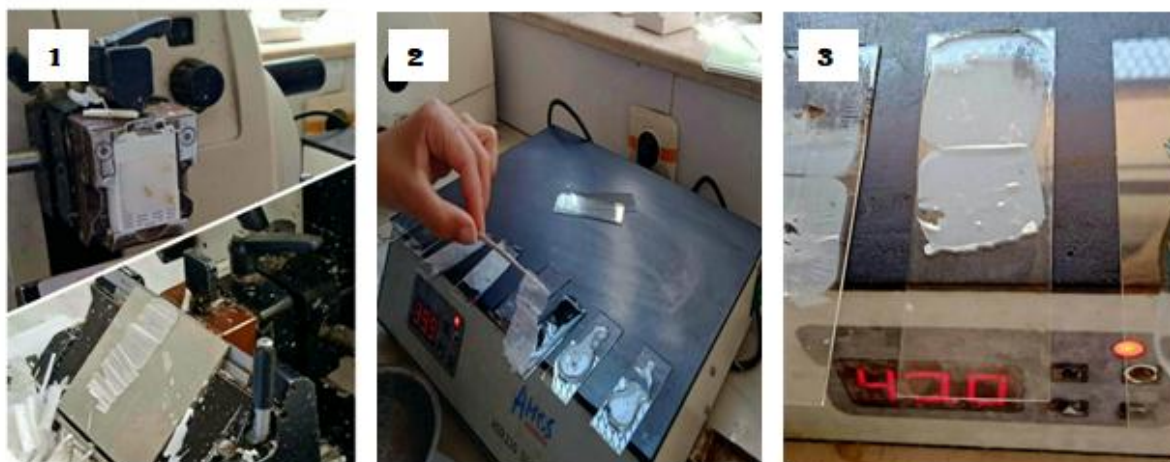


Figure 35 : Photographie des différentes étapes de la confection des coupes histologiques

### V. Déparaffinage et réhydratation :

**Rappel :** la réhydratation est l'étape inverse de la déshydratation, elle permet d'éliminer la paraffine intracellulaire et de préparer l'échantillon à la coloration car les colorants sont solubles dans l'eau, en immergeant les lames dans un bain de solvant (xylène ou toluène) puis dans des bains d'alcool de degrés décroissants pour finir dans un bain d'eau.

Les étapes sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau VII : Protocole de la réhydratation

| Étape : | Solution :                                | Durée :        |
|---------|-------------------------------------------|----------------|
| 1       | Toluène I                                 | 5 à 15 minutes |
| 2       | Toluène II                                | 5 à 15 minutes |
| 3       | Alcool 100°                               | 5 minutes      |
| 4       | Alcool 80°                                | 5 minutes      |
| 5       | Eau courante (du robinet) pour le rinçage | 5 minutes      |

## VI. Coloration histologique :

**Rappel :** le but de la coloration est d'accentuer les contrastes pour mieux reconnaître les différents constituants tissulaires (noyau, membrane plasmique et cytoplasme). La coloration par histochimie se base sur des réactions chimiques connues entre des réactifs de laboratoire (colorants) et des composants des tissus étudiés. La coloration la plus fréquemment utilisée est la coloration hématoxyline-éosine « HE » qui associe 2 colorants ayant des propriétés différentes : l'hématéine et l'éosine.

**Tableau VIII : Propriétés des colorants.**

| Hématéine :                     | Éosine :                                   |
|---------------------------------|--------------------------------------------|
| Colorant basique (+)            | Colorant acide (-)                         |
| Affinité pour l'acide nucléique | Affinité pour les protéines cytoplasmiques |
| Couleur violette                | Couleur rose                               |

On a réalisé la coloration par immersion successive des lames dans différentes solutions (**Figure 36**) comme le montre le tableau qui suit.

**Tableau IX : Protocole de la coloration Hématoxyline-éosine**

| Étape : | Solution :                   | Durée :                                               |
|---------|------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 1       | Hématoxyline                 | 30 s à 10 minutes (dépend si le bain est neuf ou pas) |
| 2       | Eau courante pour le rinçage | 3 ou 4 fois                                           |
| 3       | Acide acétique               | 1 s (1 immersion ; tromper seulement)                 |

## MATERIEL ET METHODES

|   |                      |                                       |
|---|----------------------|---------------------------------------|
| 4 | Eau courante         | 2 fois                                |
| 5 | Carbonate de lithium | 1 s (1 immersion ; tromper seulement) |
| 6 | Eau courante         | 2 fois                                |
| 7 | Alcool 100°          | 5 minutes                             |
| 8 | Éosine alcoolique 1% | 1 s (1 immersion ; tromper seulement) |

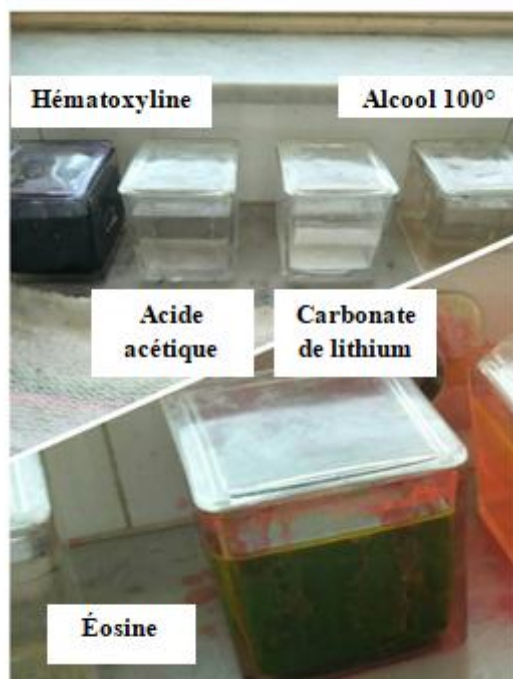


**Figure 36 : Photographie des différentes solutions utilisées dans la coloration HE**

## VII. Déshydratation :

Une fois la coloration effectuée, on a rincé la lame et on l'a déshydraté pour le montage comme le montre le tableau suivant.

**Tableau X : Protocole de la déshydratation.**

| Étape : | Solution : | Durée :  |
|---------|------------|----------|
| 1       | Acétone I  | 1 minute |
| 2       | Acétone II | 1 minute |
| 3       | Toluène    | 1 minute |

## VIII. Montage :

Après avoir subi une déshydratation, les coupes colorées ont été montées entre lame et lamelle avec une goutte de résine synthétique "l'Eukitt" non miscible à l'eau ce qui nécessite la pré-étape de la déshydratation. On a ainsi obtenu, une lame histologique prête à être observée au microscope et pouvant être conservée indéfiniment. **(Figure 37)**



**Figure 37 : Photographie du montage des lames**

### V.3 Étude immunohistochimique “ IHC ” :

**Rappel :** Son principe est de localiser des protéines dans les cellules d'une coupe de tissus par détection d'antigène grâce à un anticorps spécifique (monoclonal ou polyclonal) couplé à une enzyme. Le couple anticorps/enzyme réagit avec un substrat pour donner une réaction colorée facile à visualiser au microscope.

L'application des anticorps peut se faire de deux manières distinctes :

- Par méthode directe en liant un anticorps conjugué à un marqueur à sa substance cible.
- Par méthode indirecte en incubant l'anticorps primaire dans la substance cible, puis en liant un anticorps secondaire marqué à l'anticorps primaire.

En diagnostic, elle représente un examen complémentaire permettant de mieux le préciser.

En cancérologie, elle est utilisée dans des indications essentielles telles que : la recherche du type histologique, la recherche de la nature (primitive ou secondaire) et de l'origine d'une métastase.

Les échantillons ne doivent pas être conservés dans le xylène plus de 2 heures car cela durcit les tissus.

#### ✓ **Matériel utilisé :**

- Xylène ;
- Alcool (50°, 80°, 100°) ;
- Eau distillée ;
- Eau robinet ;
- Solution à PH 6 ;
- Solution à PH 9 ;
- TBS ;
- DAB ;
- Polymer ;
- HRP ;
- Peroxydase block ;
- Protéine block ;
- Anticorps Ki-67 ;
- Anticorps p16 ;
- Hématoxyline de mayer ;
- Dako pen ;
- Chambre noire ;
- Bain marie ;
- Étuve ;
- Cuves en verre ;
- Bacs à PH ;
- Lamelles ;
- Eukitt ;
- Micropipette ;
- Cônes jaunes et bleues.

✓ **Mode opératoire :**

Nous avons procédé à méthode indirecte , ce processus comprend 9 étapes :

**1. Préparation des lames histologiques :**

La confection des lames s'est faite de la manière suivante : fixation, déshydratation, inclusion à la paraffine, réalisation des coupes au microtome, étalement et séchage en dernier (le même protocole que l'étude anatomopathologiques pour la préparation de lames).

**2. Déparaffinage et réhydratation :**

Le déparaffinage s'est fait dans l'étuve à 37°C pendant toute une nuit et la réhydratation s'est réalisé par immersion des lames dans des solutions (**Figure 38**) comme le montre le tableau qui suit :

**Tableau XI : Protocole de la réhydratation.**

| Étape : | Solution :                 | Durée :    |
|---------|----------------------------|------------|
| 1       | Xylène I                   | 10 minutes |
| 2       | Xylène II                  | 10 minutes |
| 3       | Alcool 100°                | 10 minutes |
| 4       | Alcool 80°                 | 5 minutes  |
| 5       | Alcool 50°                 | 1 minute   |
| 6       | Eau distillée pour rinçage | 5 minutes  |



**Figure 38 : Photographie des solutions utilisées pour la réhydratation**

### 3. Démasquage des épitopes :

**Rappel :** la fixation au formol est essentielle pour la préservation de la morphologie tissulaire mais elle peut avoir des impacts négatifs tel que l'altération biochimique des protéines de sorte que l'épitope (site antigénique) d'intérêt est masqué ce qui le rend invisible à l'AC et cela se fait par la création de ponts méthylènes.

Le démasquage par chaleur rompt ces ponts et expose les épitopes ce qui permet aux anticorps de les reconnaître et de s'y lier.

Les étapes réalisées étaient :

➤ Préparation des bacs avec solution PH 6 ou PH 9 ;

**PH 6** { 225 ml d'eau distillée  
25ml produit pH 6

**PH 9** { 225 ml d'eau distillée  
25ml produit pH 9

## MATERIEL ET METHODES

- Dépôt des lames dans les bacs ;
- Dépôt des bacs dans un bain marie entre 40 à 45 minutes (selon l'AC) à 92°C ;
- Refroidissement des bacs en les déposant dans un bain d'eau du robinet pendant quelques minutes ;
- Rinçage avec le TBS "tris buffered saline" ;
- Préparation d'un plateau avec des gaz humidifiées (chambre noire) pour déposer les lames ;  
**(Figure 39)**
- Cerclage de l'échantillon avec le marqueur "DAKO pen". **(Figure 40)**



**Figure 39 : Photographie de la chambre humide et noire**



**Figure 40 : Photographie des étapes du démasquage**

### 4. Blocage des peroxydases endogènes :

**Rappel :** le blocage des peroxydases endogènes (enzymes présentes dans les coupes de tissus) se fait par des produits "peroxydase block" et "protéine block". Cette étape permet d'inhiber l'activité endogène de la peroxydase afin d'éviter des réactions indésirables et d'obtenir des résultats précis.

Les étapes réalisées étaient :

- Dépôt d'un volume de peroxydase block sur la lame de sorte de couvrir l'échantillon et laisser réagir 10 minutes ; **(Figure 41)**
- Rinçage 2 fois au TBS ou à l'eau distillée ;
- Dépôt de la protéine block sur et laisser réagir 5 minutes ;
- Rinçage 2 fois au TBS ou à l'eau distillée.



**Figure 41 : Photographie de l'étape du dépôt de la peroxydase block**

### 5. Dépôt de l'anticorps I :

- Dépôt de 150  $\mu$ l (micropipette) d'anticorps primaire (l'anticorps Ki67 "PH 6" et p16 "PH 9") sur les lames ;
- Couvrir la chambre et laisser réagir pendant 45 minutes ;
- Rinçage 2 fois au TBS ou à l'eau distillée.

### 6. Dépôt de l'anticorps II :

- Dépôt de 150  $\mu$ l d'anticorps secondaire (post primary) "HRP" sur les lames ;
- Couvrir la chambre et laisser réagir pendant 30 minutes ;
- Rinçage 2 fois au TBS ou à l'eau distillée.



## 8. Contre coloration et déshydratation :

**Rappel :** le contre colorant “ l’hématoxyline ” est utilisé afin de produire un fond contrasté pour pouvoir mieux distinguer les tissus.

Les étapes sont représentées dans le tableau suivant.

**Tableau XII : Protocole de la contre coloration et déshydratation**

| Étape : | Solution :                                    | Durée :                       |
|---------|-----------------------------------------------|-------------------------------|
| 1       | Hematoxyline de Mayer (quelques gouttes)      | 5 minutes                     |
| 2       | Eau courante (robinet) pour rinçage<br>2 fois | 3 minutes pour chaque rinçage |
| 3       | TBS pour rinçage (1 fois)                     | 3 minutes                     |
| 4       | Eau distillée pour rinçage (3fois)            | 3 minutes                     |
| 5       | Alcool 50°                                    | 1 minute                      |
| 6       | Alcool 80°                                    | 5 minutes                     |
| 7       | Alcool 100°                                   | 10 minutes                    |
| 8       | Xylène I                                      | 10 minutes                    |
| 9       | Xylène II                                     | 10 minutes                    |

## 9. Montage des lames :

Montage des lamelles sur lames par l'Eukitt.

### **VI. Le plan d'analyse des données :**

La saisie et le traitement statistique des données ont été réalisés à l'aide d'un support informatique “ **logiciel Excel de Microsoft Office 2007** ” permettant leur analyse afin de déterminer les fréquences de chaque paramètre pour l'obtention des résultats qui sont présentés en graphiques et en tableaux (valeurs et pourcentages).

---

# RÉSULTATS ET DISCUSSION

---

## I. Description générale de l'étude :

À travers notre première étude rétrospective descriptive, nous avons recueilli les informations propres à chaque patiente. Ces dernières ont été réparties en fonction de l'âge et le contrôle de la RT-PCR utilisé.

À travers notre deuxième étude rétrospective descriptive, nous avons recueilli des informations propres à chaque patiente. Ces dernières ont été réparties en fonction de l'âge, la ménarche, le début de l'activité sexuelle, la parité, le stade tumoral, type histologique et les circonstances de découverte et cela afin de mettre en évidence le profil clinique, histologique et aussi de déterminer les facteurs de risque (cofacteurs) impliqués dans l'apparition et le développement du cancer du col utérin chez quelques patientes habitant la wilaya d'Oran.

Les résultats sont représentés en histogrammes, en secteurs et en tableaux.

## II. Répartition des patientes en fonction de la tranche d'âge :

### 1<sup>ère</sup> étude :

L'âge de nos patientes (27 patientes) varie de 25 à 51 ans avec une moyenne d'âge de 38 ans.

Les différents cas étudiés sont répartis en six différentes tranches d'âge d'une amplitude de 5 ans :

- ☐ 25 à 29 ans ;                      ☐ 35 à 39 ans ;                      ☐ 45 à 49 ans ;  
☐ 30 à 34 ans ;                      ☐ 40 à 44 ans ;                      ☐ 50 à 54 ans.

Nos résultats sont représentés dans la **figure 43** montrant clairement que la tranche d'âge demandant le plus de faire un test HPV est celle comprise entre 40 à 44 ans.

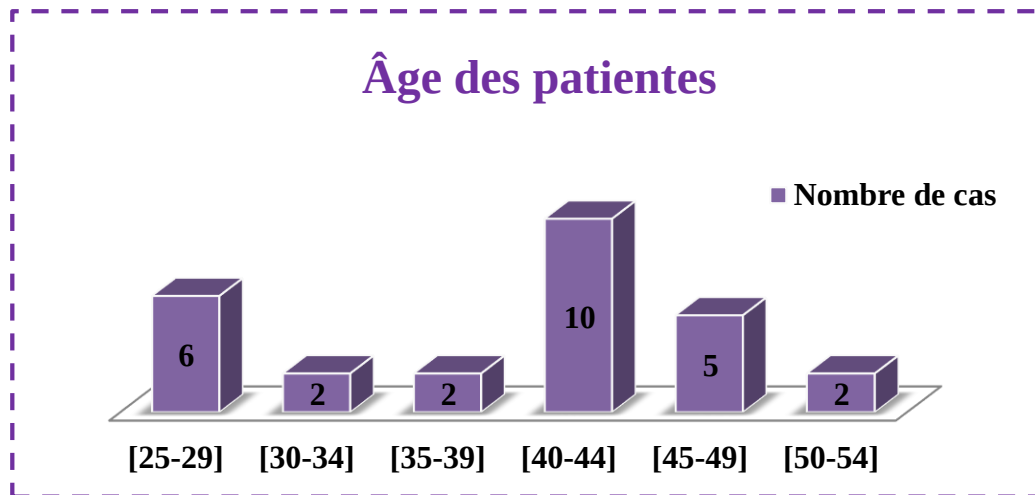


Figure 43 : Distribution des patientes en fonction de la tranche d'âge

### III. Répartition des patientes en fonction du contrôle de la RT-PCR :

Le contrôle de la RT-PCR chez toutes les patientes était positif (+) et a varié de 25.7 (min) à 27.8 (max). Cela a permis de garantir la fiabilité des résultats.

La majorité des patientes ont eu un contrôle de 26.0.

La variation du contrôle chez les patientes est représentée dans la **figure 44**.

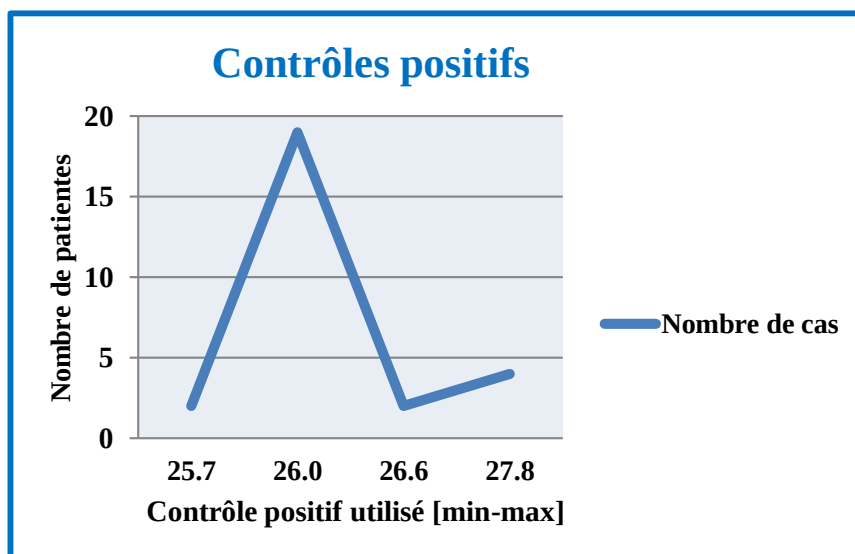


Figure 44 : Variation des contrôles positifs chez les patientes

## RESULTATS

Il est à noter que toutes les patientes ont eu un résultat négatif à l'HPV signifiant l'absence de détection des génotypes oncogènes 16 et 18 qui sont les plus réponsus en Algérie. **Figure 45**

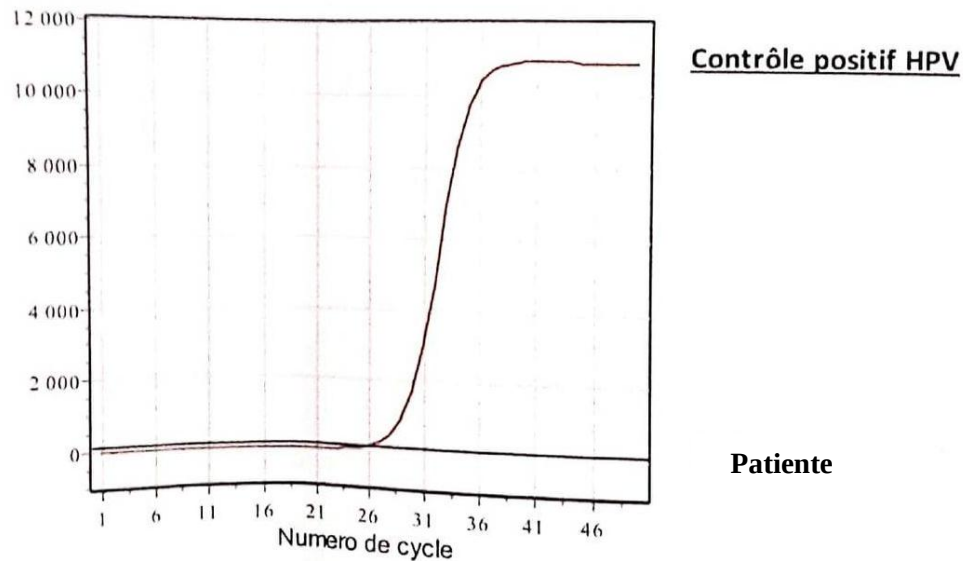


**Figure 45 : Courbe du résultat de la RT\_PCR obtenue pour toutes les patientes**

### 2<sup>ème</sup> étude :

#### IV. Facteurs de risque :

##### IV.1 Répartition des patientes en fonction de la tranche d'âge :

Dans notre étude, l'âge de nos patientes (17 patientes) varie de 40 à 92 ans avec une moyenne d'âge de 64 ans.

Les différents cas étudiés sont répartis en quatre différentes tranches d'âge d'une amplitude de 15 ans :

- 40 à 54 ans ;
- 55 à 69 ans ;
- 70 à 84 ans ;
- 85 à 99 ans.

Nos résultats sont représentés dans le **(tableau XIII)** montrant clairement que la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 55 à 69 ans et 70 à 84 ans avec un pourcentage de 35,29 %.

**Tableau XIII : Distribution des patientes selon la tranche d'âge**

| Tranche d'âge | Nombre de patiente | Pourcentage |
|---------------|--------------------|-------------|
| [40-54]       | 4                  | 23,53%      |
| [55-69]       | 6                  | 35,29%      |
| [70-84]       | 6                  | 35,29%      |
| [85-99]       | 1                  | 5,88%       |

#### IV.2 Répartition des patientes en fonction de la ménarche :

Sur le total de 17 dossiers, seuls 13 ont précisé l'âge des ménarche : 6 patientes soit 35.29 % ont eu leurs premières menstruations avant 13 ans et 7 patientes soit 41.18 % à 13 ans et plus.

L'âge de l'apparition de la ménarche chez nos patientes est représenté dans la **figure 46** :

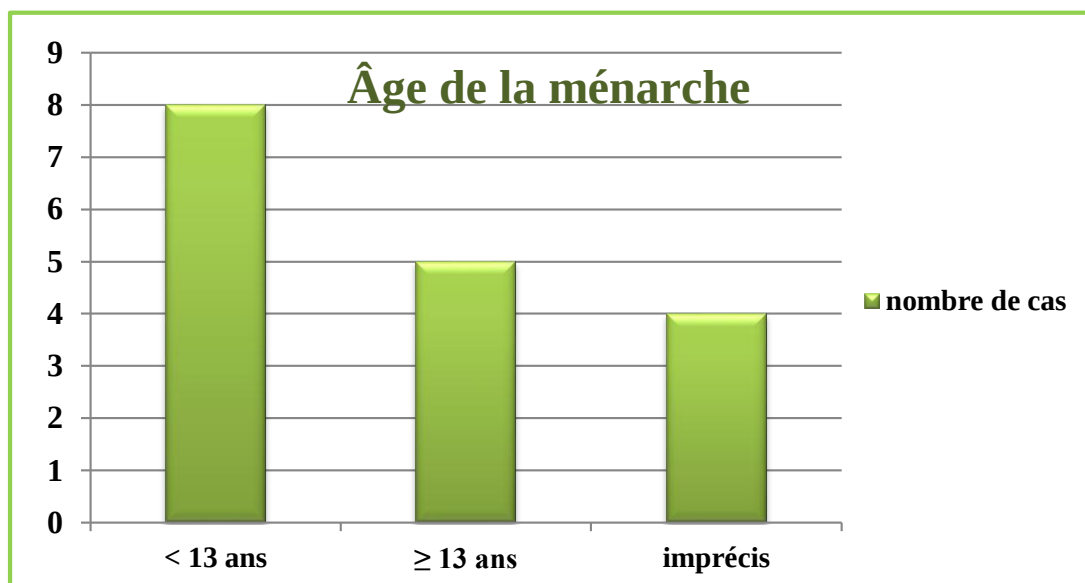


**Figure 46 : Distribution des patientes selon l'âge de la ménarche**

#### IV.3 Répartition des patientes en fonction de la tranche d'âge du début de l'activité sexuelle :

Chez nos patientes, l'âge du début de l'activité sexuelle a été réparti en 3 tranches d'âge d'une amplitude de 5 ans :

- 15 à 19 ans ;
- 20 à 24 ans ;
- 25 à 30 ans.

Le cancer du col utérin a atteint son pic (52.94 %) chez les patientes ayant commencé une activité sexuelle à un âge précoce [15-19 ans].

La répartition des patientes en fonction du début de l'activité sexuelle est représentée dans la **figure 47**.

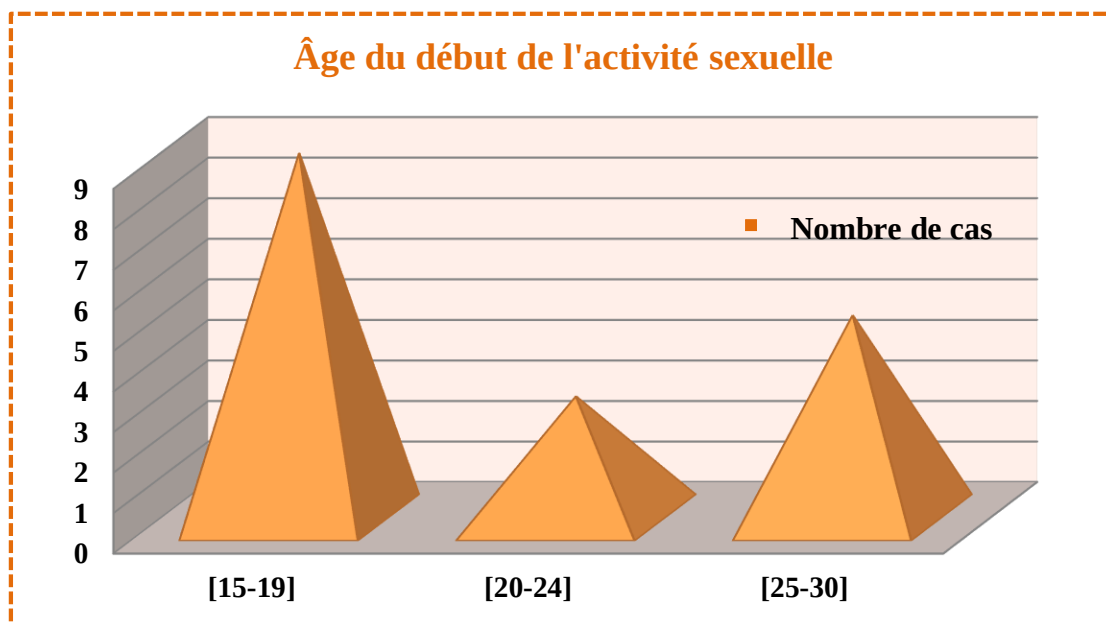


**Figure 47 : Distribution des patientes selon la tranche d'âge du début de l'activité sexuelle**

#### IV.4 Répartition des patientes en fonction de la parité :

Chez nos patientes, la parité s'est située de 0 à 11 paires. La nulliparité soit 0 paires a été retrouvée chez 1 patiente seulement, la pauciparité soit 1 à 2 paires a été retrouvée chez 2 patientes, la multiparité soit 3 à 4 paires a été retrouvée chez 4 patientes et la grande multiparité soit 5 paires et plus a été retrouvée chez 10 patientes.

La répartition des patientes en fonction de la parité est représentée dans la **figure 48**.

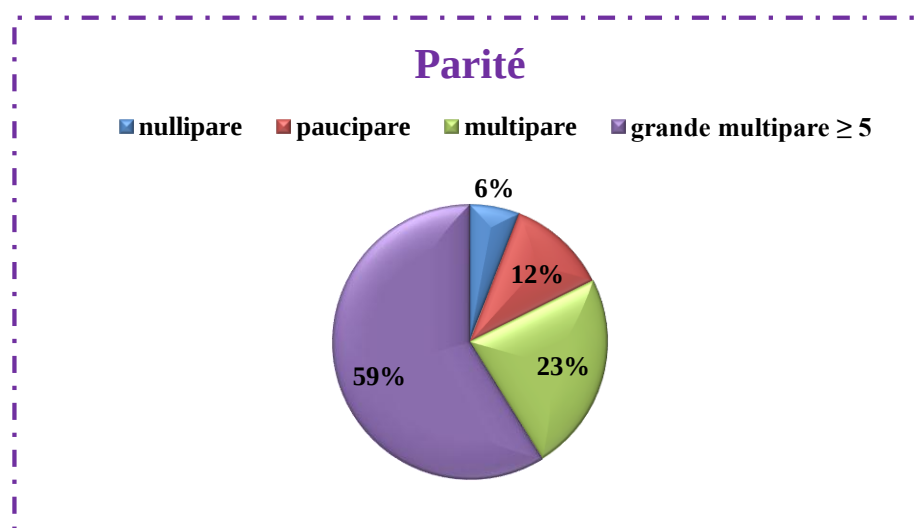


Figure 48 : Distribution des patientes selon la parité

### V. Étude clinique :

#### V.1 Répartition des patientes en fonction des circonstances de découvertes « motif de consultation » :

Chez nos patientes, la métrorragie post-ménopausique a représenté le motif majeur de consultation. Elle a été retrouvée chez 5 patientes sur 17 soit 29.41 %.

La répartition des patientes en fonction du motif de consultation est représentée dans le **tableau XIV**.

**Tableau XIV : Distribution des patientes selon le motif de consultation**

| Motif de consultation            | Nombre de cas | Pourcentage (%) |
|----------------------------------|---------------|-----------------|
| Métrorragie post-ménopausique    | 5             | 29.41%          |
| Métrorragie post-coïtal          | 2             | 11.76%          |
| Métrorragie+ douleurs pelviennes | 3             | 17.65%          |
| Douleurs dorsolombaires          | 3             | 17.65%          |
| Leucorrhée + douleurs pelviennes | 4             | 23.53%          |

## V.2 . Répartition des patientes en fonction du stade tumoral :

Le stade clinique a été déterminé selon la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique “ **FIGO** ”.

Chez nos patientes, nous avons pu constater une prédominance pour le stade **IIB**, il se caractérise par le développement de la tumeur hors du col utérin jusqu’à l’atteinte des tissus voisins mais sans envahir les parois du bassin ou la partie inférieure du vagin, ce stade a représenté 47% suivi du stade **III C** qui a représenté 23% des cas.

La répartition des patientes en fonction du stade tumoral est représentée dans la **figure 49**.

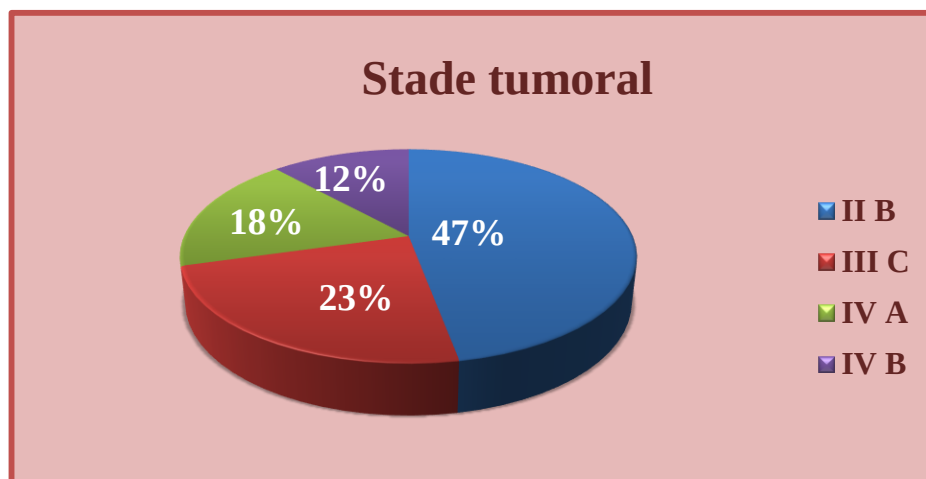


**Figure 49 : Distribution des patientes selon le stade tumoral**

## VI. Étude histologique (Répartition des patientes en fonction du type histologique) :

Chez nos patientes, le type histologique le plus fréquent était le carcinome épidermoïde moyennement différencié et le moins fréquent était l'adénocarcinome.

La répartition des patientes en fonction du type histologique en pourcentage est représentée dans le **tableau XV** et en nombre dans la **figure 50**.

**Tableau XV : Distribution des patientes selon le type histologique**

| Type histologique                                          | Pourcentage (%) |
|------------------------------------------------------------|-----------------|
| Carcinome épidermoïde non kératinisant (CENK)              | 23.53%          |
| Carcinome épidermoïde moyennement différencié (CEMD)       | 41.18%          |
| Carcinome épidermoïde bien différencié kératinisant (CEBD) | 11.76%          |
| Adénocarcinome (AD)                                        | 11.76%          |

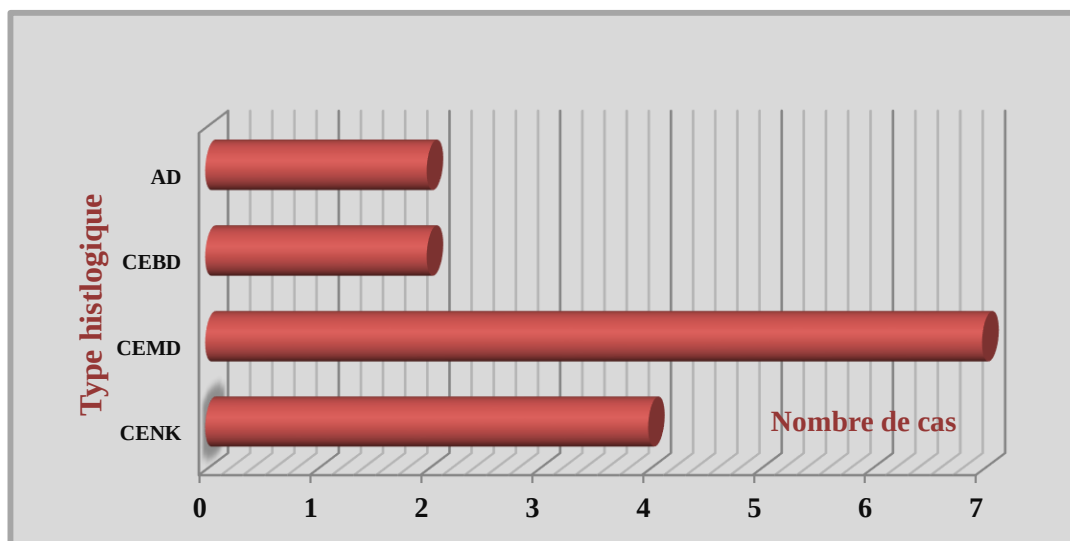


**Figure 50 : Distribution des patientes selon le type histologique**

## I. Facteurs de risques :

### I.1 L'âge :

Nos résultats mettent en évidence, une nette prédominance pour la tranche d'âge comprise entre 55 et 69 ans ainsi pour celle comprise entre 70 à 84 ans, c'est-à-dire la catégorie des femmes âgées.

On a comparé nos résultats avec deux études épidémiologiques antérieures menées par différentes équipes de chercheurs, présentées dans le **tableau XVI**.

**Tableau XVI : Variation de l'incidence du cancer du col utérin en fonction de la tranche d'âge**

| Études                                | Année | Pays/ville          | Âge<br>[min-max] | Âge moyen | Tranche<br>d'âge la plus<br>touchée |
|---------------------------------------|-------|---------------------|------------------|-----------|-------------------------------------|
| Étude 1 :<br><b>Kashyap et al</b>     | 2019  | Inde,<br>Chandigarh | [25-80 ans]      | 64 ans    | [51-60 ans]                         |
| Étude 2 :<br><b>Younes<br/>Echafi</b> | 2019  | Maroc,<br>Marrakech | [30-83 ans]      | 51 ans    | [51-60 ans]                         |
| Notre série<br>d'étude                | 2023  | Algérie, Oran       | [40-92 ans]      | 64 ans    | [55-69 ans]                         |

En ce qui concerne la moyenne d'âge, nos résultats sont compatibles de ceux obtenus par **Kashyap et al**, mais différents de ceux obtenus par **Younes Echafi**.

En ce qui concerne la tranche d'âge la plus touchée, nos résultats sont proches des résultats obtenus par les 2 études antérieures.

### I.2 La ménarche :

**Wu et al** ne retrouvent pas de relation entre l'apparition des lésions dysplasiques cancéreuses et l'âge de ménarche dans leur étude menée en **2021**.

Ce qui n'est pas le cas dans notre étude où la majorité des patientes ont eu leur ménarche avant 13 ans. Ce résultat est semblable à celui obtenu par **Chen et al** qui ont approuvé dans leur étude menée en 2019 que l'âge précoce de la ménarche s'avère être un facteur de risque significatif de cancer du col de l'utérus.

### I.3 Le début de l'activité sexuelle :

La précocité de l'activité sexuelle " avant 20 ans " a été constatée chez 52.94 % des patientes de notre série. Cette observation rejoint celle rapportée par **Silva et al** qui ont trouvé dans leur série en **2022** que les femmes ayant commencé leur vie sexuelle à un âge précoce avaient un risque 1.5 fois plus élevé de développer un cancer du col de l'utérus que les femmes ayant commencé leur vie sexuelle à l'âge de 20 ans ou plus. En effet, l'activité sexuelle précoce accroît significativement le risque du cancer du col de l'utérus puisque les changements qui se produisent dans le tissu cervical lors de la puberté rendent la région plus vulnérable aux lésions précancéreuses.

### I.4 Parité :

La multiparité contribue au développement du cancer du col utérin. Dans notre série, elle a été mentionnée chez 59% des patientes. Notre résultat est en concordance avec celui décrit par **Shi et al** en **2021** qui ont démontré que la multiparité est associée à un risque accru de cancer du col utérin car elle a été associée à la plupart de leurs patientes.

## II. Étude clinique :

### II.1 Motifs de consultation :

Dans notre série, les métrorragies post-ménopausiques ont été constatées dans 29.41% des cas, elles ont constitué le principal signe d'appel clinique suivi par les leucorrhées et les douleurs pelviennes. Ces symptômes peuvent se présenter indépendamment ou en association.

Ces résultats sont comparables avec ceux notés par **Zhang et al** qui rapportent dans leur étude menée en **2022** que les métrorragies représentent un symptôme majeur du cancer du col utérin.

**II.2 Stade tumoral :**

Dans notre série, le stade clinique **IIB** a été constaté chez la quasi-totalité des patientes avec un pourcentage de 47% suivi du stade **III C**. Dans les deux cas, le cancer du col de l'utérus est considéré comme avancé et ce peut être en raison de l'absence ou du manque de dépistage dans notre pays. Notre résultat est en concordance avec celui obtenu par **Martin et al** en **2022** qui signalent que 32% des femmes incluses dans leur étude avaient un stade avancé du cancer du col " **IIB et IIIC** ".

**III. Étude histologique " type histologique " :**

Dans notre série, le type histologique mis en évidence était le carcinome épidermoïde moyennement différencié, il représentait 41.18% des cas.

Notre résultat est similaire à celui obtenu par **Smith et al** en **2022** où le carcinome épidermoïde moyennement différencié a représenté 58% des cas de leur série.

---

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

---

## **Conclusion et perspectives**

Le cancer du col de l'utérus constitue un véritable problème de santé publique dans les pays en voie de développement notamment l'Algérie où il est découvert tardivement à cause de l'absence de dépistage et le manque de sensibilisation.

Le HPV est prédisposant mais pas suffisant pour l'apparition du cancer du col utérin, son interaction avec plusieurs cofacteurs contribue au processus. Chez nos patientes, la précocité de la ménarche, le jeune âge du début de l'activité sexuelle et la multiparité font partie de ces cofacteurs susceptibles de potentialiser le rôle de l'HPV. Le type histologique le plus fréquent est le carcinome épidermoïde tandis que le maître symptôme est le saignement (métrorragie).

La totalité de nos patientes étaient négatives à l'HPV signifiant l'absence des génotypes oncogènes. Le test préventif d'HPV par RT-PCR permet de détecter les infections associées au risque de développer une lésion cervicale précancéreuse ou cancéreuse. De ce fait, ce dépistage représente une protection meilleure contre le cancer invasif du col utérin.

L'examen régulier du frottis cervico-utérin permet de détecter les lésions précancéreuses, c'est d'ailleurs la méthode de dépistage la plus courante et la plus efficace. Si cette stratégie de prévention est mise en œuvre encore plus régulièrement, plusieurs vies pourraient être sauvées en raison de leur prise en charge rapide.

Le défi majeur est de limiter la morbidité des traitements en préservant au moins la fertilité. En effet, les stades précoces peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical conservateur. Tandis que les stades avancés sont traités par un acte chirurgical radical associé à d'autres traitements comme la radiothérapie ou la chimiothérapie.

En perspective, de nouvelles études épidémiologiques sur une large cohorte et multicentrique pourraient être réalisées en Algérie pour une mise à jour des valeurs d'incidence de prévalence et de mortalité de chaque année afin de dresser la courbe d'évolution de la maladie, mais aussi pour établir réellement la relation entre les principaux facteurs de risque/HPV et le cancer du col utérin et enfin tester la fiabilité des vaccins.

Par ailleurs, il nous paraît capital d'établir une campagne régionale et nationale de sensibilisation pour l'incitation au dépistage des lésions précancéreuses chez toutes les femmes par les FCU tout au long de la vie avec l'organisation de programmes de vaccination anti-HPV des jeunes filles n'ayant pas encore de rapports sexuels. Cela permettrait un jour de réduire la morbidité et la mortalité du cancer du col de l'utérus dans notre pays.

Sans oublier le slogan de la campagne qui pourrait être : “ **pour ma santé, je dis oui au dépistage** ”.

---

# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Ait el hadj, F. (2019). *Dépistage du papillomavirus humain dans la région de Marrakech* (Thèse de doctorat en médecine, Université CADI AYYAD faculté de médecine et de pharmacie, Marrakech).
- Aksoy, P., Gottschalk, E. Y., Meneses, P. I. (2017). HPV entry into cells. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 772, 13-22.
- Almi, S., Kourteli, R., Aboubacar Sekou, H. (2022). *Le papillomavirus et le cancer du col de l'utérus*(mémoire de master en biologie des microorganismes, Université frère Mentouri, département de microbiologie, Constantine).
- Amadou kodio. M. (2020). *Prévalence de l'infection a papillomavirus er des lésions précancéreuses du col de l'utérus à Sikasso* (Thèse de doctorat en médecine, université des sciences, des techniques et des technologies, faculté de médecine et d'onto-stomatologie, Bamako).
- Annede, P., Gouy, S., Haie-Meder, C., Morice, P., Chargari, C. (2019). Places respectives de la radiothérapie et de la chirurgie dans les cancers du col utérin. *Cancer/Radiothérapie*, 23(6-7), 737-744.
- Asempah, E. (2021). Cervical Cancer Prevalence in sub-Saharan Africa and HPV Vaccination Policy : A Public Health Grand Challenge. *Journal of Cancer*, 3(2), 87-97.
- Asthana, S., Busa, V., Labani, S. (2020). Oral contraceptives use and risk of cervical cancer-A systematic review & meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 247,163-175.

- Barré, S., Massetti, M., Leleu, H., & De Bels, F. (2017). Organised screening for cervical cancer in France: a cost-effectiveness assessment. *BMJ Open*, 7(10), e014626.

- Beaudin, S., Naspetti, M., Montixi, C. (2015). Virus HPV-Cancer et immunité. France : Gérard Vidal.
- Bernichon, E., Espenel, S., Méry, B., Trone, J. C., Rehalia-Blanchard, A., He, Y. M., Rancoule, C., Magné, N. (2019). Le papillomavirus : Implications carcinologiques et mesures préventives. *La Presse Médicale*, 48(7, Part 1), 756 -766.
- Bethesda, M. (2023). *PDQ Cancer Information Summaries*. National Cancer Institute. États-Unis.
- Bhatla, N., Jonathan. S., Lynette. A. (2019). Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uterin. *International journal of GYNECOLOGY & OBSTETRICS*, 145 (1), 129-135.
- Bordigoni, A., Motte, A., Tissot-Dupont, H. *et al.* (2021). Development and validation of a multiplex qPCR assay for detection and relative quantification of HPV16 and HPV18 *E6* and *E7* oncogenes. *Sci Rep* 11, 4039.
- Boumansour, N.F.Z., Tenni, A., Damouche, A.I., Nori,M. (2018). Epidemiological profile of cervical cancer in Oran,Algeria. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 66(5) ,288-289.
- Bray, F., Weiderpass, E. (2019). Menarche and the risk of cervical cancer : systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 145 (12), 3070-3080.
- Burd, E. M., Dean, C. L. (2016). Human papillomavirus. *Microbiology Spectrum*, 4(4), 4-5.
- Burley, M., Roberts, S., Parish, J. L. (2020). Epigenetic regulation of human papillomavirus transcription in the productive virus life cycle. *In Seminars in Immunopathology*, 42(2), 159-171.
- Burmeister, C.A., Khan, S.F., Schäfer, G., Mbatani , N., Adams, T., Moodley ,J., Prince ,S. (2022). Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives. *Tumour Virus Research*. 13(2022) ,200-238.

## C

- Chan, C. K., Aimagambetova, G., Ukybassova, T., Kongrtay, K., & Azizan, A. (2019). Human papillomavirus infection and cervical cancer: epidemiology, screening, and vaccination—review of current perspectives. *Journal of Oncology*, 2019(32), 11.
- Chen, Y., Zhang, Y., Liu, Y., Liu, L., Li, S. (2019). Age at menarche and cervical cancer risk : a meta-analysis. *Journal of Cancer*, 10(4), 912-919.
- Cherifi,S ., Koriche, T. (2018). *Etude épidémiologique sur le cancer du col utérin réalisée au niveau de l'hôpital Chahids Mahmmoudi Tizi Ouzou* (Mémoire de master en biologie et physiologie de la reproduction, Université Mouloud Mammeri, Tizi Ouzou).
- Choi, S., Ismail, A., Pappas-Gogos, G., & Boussios, S. (2023). HPV and Cervical Cancer: A Review of Epidemiology and Screening Uptake in the UK. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 12(2), 298.
- Cohen, P.A., Jhingran ,A., Oaknin, A., Denny, L. (2019). Cervical cancer. *The Lancet*, 393(10167), 169-182.
- Cooper, D.B., Carugno ,J., Menefee ,G.W.(2022). Conization Of Cervix. *StatPearls publishing*.

## D

- De villiers, E.M. (2013). Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*, 445(1-2), 2-10.
- De Visser, K. E., Joyce, J. A. (2023). The evolving tumor microenvironment : From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer cell*, 41(3), 374–403.
- Della Fera, A. N., Warburton, A., Coursey, T. L., Khurana, S., & McBride, A. A. (2021). Persistent human papillomavirus infection. *Viruses*, 13(2), 321.

Denis, F., & Hantz, S. (2016). Le point de vue du virologue. *ORL*, 404(50), 10.

Diawara, M. (2018). *Connaissances attitudes et pratiques des femmes face au dépistage du cancer du col de l'utérus* (Thèse de doctorat en médecine, Université des sciences techniques et des technologies Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS), Bamako).

## E

Echafi, Y. (2019). *Étude anatomopathologique du cancer du col utérin* (Thèse de doctorat en médecine, Université Cadi Ayyad Faculté de médecine et de pharmacie, Marrakech).

Egawa, N., Shiraz, A., Crawford, R., Saunders-Wood, T., Yarwood, J., Rogers, M., Sharma, A., Eichenbaum, G., Doorbar, J. (2021). Dynamics of papillomavirus in vivo disease formation & susceptibility to high-level disinfection-Implications for transmission in clinical settings. *EBioMedicine*, 63(18), 103177.

Estêvão, D., Costa, N. R., da Costa, R. M. G., & Medeiros, R. (2019). Hallmarks of HPV carcinogenesis: The role of E6, E7 and E5 oncoproteins in cellular malignancy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms*, 1862(2), 153-162.

## F

Ferrall, L., Lin, KY., Roden, RBS., Hung, CF., Wu,TC. (2021). Cervical Cancer Immunotherapy : Facts and Hopes. *Clin Cancer Res*, 15;27(18), 4953-4973.

François. L. (2021). *Développement d'un modèle prédictif de réponse thérapeutique et de toxicité dans les cancers du col de l'utérus : de l'imagerie à la clinique* (Thèse de doctorat en médecine, Université de Bretagne occidentale, France).

## G

Galibert, F. (2021). Les vaccins à ARN anti-COVID-19 [Anti-COVID-19 RNA vaccines].

*Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 205(3), 199–202.

Giraud, P., Trédaniel, J. (2019). *Cancérologie 2<sup>ème</sup> édition actualisée*. France : Med-Line éditions. 428p.

Graham, S. V. (2017). The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clinical Science*, 131(17), 2201-2221.

Green, M. R., Sambrook, J. (2019). Polymerase Chain Reaction. *Cold Spring Harbor protocols*, 2019(6).

Guedouah, A., Rahoui, K. (2021). *Etude épidémiologique du cancer du col de l'utérus dans la région de Médéa* (Mémoire de master en immunologie et maladies infectieuses, Université Yahia Farés, Médéa).

## H

Hantz, S. (2021). Papillomavirus humains : Dépistage et prévention. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2021(530), 60-70.

Hashmi, A. A., Naz, S., Ahmed, O., Yaqeen, S. R., Irfan, M., Asif, M. G., Kamal, A., & Faridi, N. (2020). Comparison of Liquid-Based Cytology and Conventional Papanicolaou Smear for Cervical Cancer Screening : An Experience From Pakistan. *Cureus*, 12(12), e12293.

Hentati, N. (2019). *Etiopathogénie, diagnostic et orientations thérapeutiques du cancer du col de l'utérus*. (Thèse de doctorat en médecine, Faculté de Sfax, Tunisie).

Hochmann, J., Parietti, F., Martínez, J., Lopez, A. C., Carreño, M., Quijano, C., Boccardo, E., Sichero, L., Möller, M. N., Mirazo, S., Arbiza, J. (2020). Human papillomavirus type 18 E5

oncoprotein cooperates with E6 and E7 in promoting cell viability and invasion and in modulating the cellular redox state. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 115, e190405.

## J

Jach, R., Basta, A., Kotarski, J., Markowska, J., Paszkowski, T., Dębski, R., Rokita, W., Kędzia, W., Kiszka, K. (2016). Ten years of anti-HPV vaccinations: what do we know?. *Przegląd Menopauzalny Menopause Review*, 15(3), 170–175.

Jain, M. A., Limaïem, F. (2023). Cervical Squamous Cell Carcinoma. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Jendoubi-Ferchichi, M., Satouri, L., Ghoul, F., Malek-Mellouli, M., Derbel, A. M., Makni, M. K., Reziga, H., Baba, A., Zili, M., Segondy, M., & Khelifa, R. (2018). Phylogeny and Classification of Human Papillomavirus (HPV)16 and HPV18 Variants Based on E6 and L1 genes in Tunisian Women with Cervical Lesions. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 19(12), 3361–3366.

## K

Kashyap, N., Krishnan, N., Kaur, S., Ghai, S. (2019). Risk Factors of Cervical Cancer : A Case-Control Study. *Asia Pac J Oncol Nurs*, 6(3), 308-314.

Kebbane, F., Saci, S. (2021). *Les papillomavirus liés au cancer du col de l'utérus* (Mémoire de fin d'études, Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques Département de Biochimie-Microbiologie, Tizi-Ouzou).

Khan, M. J., Werner, C. L., Darragh, T. M., Guido, R. S., Mathews, C., Moscicki, A. B., Mitchell, M. M., Schiffman, M., Wentzensen, N., Massad, L. S., Mayeaux, E. J., Jr, Waxman, A. G., Conageski, C., Einstein, M. H., & Huh, W. K. (2017). ASCCP Colposcopy Standards: Role of

Colposcopy, Benefits, Potential Harms, and Terminology for Colposcopic Practice. *Journal of lower genital tract disease*, 21(4), 223–229.

Kombe, A. J. K., Li, B., Zahid, A., Mengist, H. M., Bounda, G. A., Zhou, Y., Jin, T. (2020). Epidemiology and burden of human papillomavirus and related diseases, molecular pathogenesis, and vaccine evaluation. *Frontiers in Public Health*, 552(20), 8.

Koshiyama, M. (2019). The effects of the dietary and nutrient intake on gynecologic cancers. *In Healthcare*, 7(3), 88.

## L

*La lutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratiques essentielles – 2ème éd.*  
[Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice – 2nd ed]. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2017. Licence : CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Le Houézec, D. (2020). Vaccination contre le papillomavirus. *Vaccine*, 12(1) 4-5.

Lepiller, Q., Puget, L., Debernardi, A., Prétet, J. L. (2021). Infections à papillomavirus humains et lésions associées. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 34(3), 122-129.

Lindsay, M., Daniel, M., Fabrice, L., et al. (2021). Cervix Cancer in Sub-Saharan Africa : An Assessment of Cervical Cancer Management. *JCO Global Oncology An American Society of Clinical Oncology Journal*, 7(2021), 173-182.

Liu, Z., Rashid, T., & Nyitray, A. G. (2015). Penises not required: a systematic review of the potential for human papillomavirus horizontal transmission that is non-sexual or does not include penile penetration. *Sexual Health*, 13(1), 10-21.

## M

- Martin, A., Johnson, L., Jones, K. (2022). Prévalence et caractéristiques cliniques des stades avancés du cancer du col utérin : une étude multicentrique récente. *Gynecologic Oncology*, 150, 112-120.
- Matsuo ,K., Matsuzaki, S., Mandelbaum ,RS., Matsushima, K., Klar ,M., Grubbs, BH., Roman, LD., Wright, JD. (2020). Association between hospital surgical volume and perioperative outcomes of fertility-sparing trachelectomy for cervical cancer: A national study in the United States. *Gynecol Oncol*, 157(1) ,173-180.
- Mayadev, J., Li, C. S., Lim, J., Valicenti, R., & Alvarez, E. A. (2017). Alcohol Abuse Decreases Pelvic Control and Survival in Cervical Cancer: An Opportunity of Lifestyle Intervention for Outcome Improvement. *American journal of clinical oncology*, 40(5), 451–457.
- McBride, A. A., Warburton, A. (2017). The role of integration in oncogenic progression of HPV-associated cancers. *PLoS Pathogens*, 13(4), e1006211.
- Mello, V., & Sundstrom, R. K. (2022). Cervical Intraepithelial Neoplasia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Miriam. Y., James, H., Victoria, R. (2020). 2018 FIGO Staging Classification for Cervical Cancer: Added Benefits of Imagin. *RadioGraphics*, 40, 1807-1822.s
- Mutombo, A. B., Simoens, C., Tozin, R., Bogers, J., Van Geertruyden, J. P., & Jacquemyn, Y. (2019).Efficacy of commercially available biological agents for the topical treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Systematic Reviews*, 8(1), 1-10.

## N

- Nahar, F., Hossain, M. A., Paul, S. K., Ahmed, M. U., Khatun, S., Bhuiyan, G. R., Nasreen, S. A., Haque, N., Ahmed, S., Kobayashi, N., Akter, S. N., & Begum, H. (2019). Molecular Diagnosis of Human Papilloma Virus by PCR. *Mymensingh medical journal : MMJ*, 28(1), 175–181.
- Neerja, B., Daisuke, A., Daya, N. (2018). Cancer of the cervix uterin. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 143(2), 22-36.
- Ngoma, M., Autier, P. (2019).Cancerprevention:cervical cancer. *Ecancermedicalscience*, 13(19), 952.
- Nicolas.D. (2008). *Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus*. France.

## O

- Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol*, 40(5), 602–608.
- Ono, A., Koshiyama, M., Nakagawa ,M., Watanabe ,Y., Ikuta ,E., Seki, K., Oowaki ,M. (2020).The Preventive Effect of Dietary Antioxidants on Cervical Cancer Development. *Medicina (Kaunas Lithuania)*, 56(11), 604.
- Ozbun, M. A. (2019). Extracellular events impacting human papillomavirus infections: Epithelial wounding to cell signaling involved in virus entry. *Papillomavirus Research*, 7, 188- 192.

## P

- Padilla-Mendoza, J. R., Gómez-López, L. A., López-Casamichana, M., Azuara-Liceaga, E. I., Cortés-Malagón, E. M., López-Cánovas, L., Reyes-Hernández, O. D., Rodríguez, M. A., Bonilla-Delgado, J., & López-Reyes, I. (2020). Human Papillomavirus Coinfection in the Cervical Intraepithelial Lesions and Cancer of Mexican Patients. *BioMed research international*, 2020,4542320.

Pal, A., & Kundu, R. (2020). Human papillomavirus E6 and E7: the cervical cancer hallmarks and targets for therapy. *Frontiers in microbiology*, 10, 3116.

Pappa, K. I., Kontostathi, G., Lygirou, V., Zoidakis, J., & Anagnou, N. P. (2018). Novel structural approaches concerning HPV proteins : Insight into targeted therapies for cervical cancer. *Oncology Reports*, 39(4), 1547-1554.

Pisarska, J., & Baldy-Chudzik, K. (2020). MicroRNA-based fingerprinting of cervical lesions and cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 3668.

## R

Raffone, A., Travaglino, A., D'Antonio, A., De Marco, M., Caccese, M., Mascolo, M., Insabato, L., Zeppa, P., Rosati, A., Mollo, A., Zullo, F., & Guida, M. (2020). BAG3 expression correlates with the grade of dysplasia in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 99(1), 99–10.

Reinson, T., Henno, L., Toots, M., Ustav Jr, M., Ustav, M. (2015). The cell cycle timing of human papillomavirus DNA replication. *PLoS One*, 10(7), e0131675.

Ribeiro, A. L., Caodaglio, A. S., Sichero, L. (2018). Regulation of HPV transcription. *Clinics*, 73(1), 886.

Robert, F. (2016). *Détection des HPV à haut risque comme alternative pour les femmes non adhérentes au dépistage cytologique du cancer du col utérin : Etude pilote sur l'acceptabilité et la faisabilité de l'auto-prélèvement vaginal et du prélèvement urinaire* (Thèse de Doctorat, Université de Poitiers, France).

Rosalik, K., Tarney, C., & Han, J. (2021). Human Papilloma Virus Vaccination. *Viruses*, 13(6), 1091.

- Sabeena, S., Bhat, P., Kamath, V., & Arunkumar, G. (2017). Possible non- sexual modes of transmission of human papilloma virus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 43(3), 429-435.
- Santiago-Cardona, P. G., Pérez-Morales, J., & González-Flores, J. (2018). Detection of retinoblastoma protein phosphorylation by immunoblot analysis. *Methods in Molecular Biology (Clifton, NJ)*, 1726, 49-64.
- Santos-López, G., Márquez-Domínguez, L., Reyes-Leyva, J., Vallejo-Ruiz, V. (2015). Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 53(2), 166-171.
- Shi, X., Zhang, Q., Guo, Z., Xie, Y., Wang, X., Wang, T. (2021). Parity and risk of cervical cancer : A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Cancer Medicine*, 10(8), 2779-2793.
- Siddiqua, A., Broniarczyk, J., Banks, L. (2018). Papillomaviruses and endocytic trafficking. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9), 2619.
- Silva dos Santos, PS., Zeferino, LC., Derchain, SFM., Sarian, Lo. (2022). Early onset of sexual activity and cervical cancer in Brazilian women : Systematic review and meta-analysis. *International Journal of Genecological Cancer*, 32(2), 223-233.
- Singh, D., Vignat, J., Lorenzoni, V., Eslahi, M., Ginsburg, O., Lauby-Secretan, B., Arbyn, M., Basu, P., Bray, F., & Vaccarella, S. (2023). Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *The Lancet. Global health*, 11(2), e197–e206.

Smith, ES., Moon, AS., O'Hanlon, R., Leitao, MM., Sonoda, Y., Abu-Rustum, NR., Mueller, JJ. (2020). Radical Trachelectomy for the Treatment of Early-Stage Cervical Cancer : A Systematic Review. *Obstet Gynecol*, 136(3), 533-542.

Smith, J., Brown, K., Johnson, L. (2022). Fréquence et caractéristiques cliniques des différents types histologiques de cancer du col utérin dans une population de femmes atteintes de cette maladie. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 26, 98-104.

Songock, W. K., Scott, M. L., Bodily, J. M. (2017). Regulation of the human papillomavirus type 16 late promoter by transcriptional elongation. *Virology*, 507, 179-191.

## T

Tainio, K., Athanasiou, A., Tikkinen, K., Aaltonen, R., Cárdenas, J., Hernández, GlazerLivson, S., Jakobsson, M., Joronen, K., Kiviharju, M., Louvanto, K., Oksjoki, S., Tähtinen, R., Virtanen, S., Nieminen, P., Kyrgiou, M., & Kalliala, I. (2018). Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Research Ed)*, 360, 499.

Trottier, H., Mayrand, M. H., Coutlée, F., Monnier, P., Laporte, L., Niyibizi, J., Carceller, A. M., Fraser, W. D., Brassard, P., Lacroix, J., Francoeur, D., Bédard, M. J., Girard, I., & Audibert, F. (2016). Human papillomavirus (HPV) perinatal transmission and risk of HPV persistence among children: Design, methods and preliminary results of the HERITAGE study. *Papillomavirus Research (Amsterdam, Netherlands)*, 2, 145–152.

## W

Wu, Q., Shi, X., Wu, F., Chen, X., Ding, Y., Yang, Y., Wang, X., Lu, Y., Sun, X. (2021). Association between age at menarche and risk of cervical cancer : a prospective cohort study. *BMC Women's Health*. 21(1), 47.

## Y

Yu, L., Fei, L., Liu, X., Pi, X., Wang, L., & Chen, S. (2019). Application of p16/Ki-67 dual-staining cytology in cervical cancers. *Journal of Cancer*, 10(12), 2654–2660.

Yu, L., Majerciak, V., Zheng, Z.M. (2022). HPV16 and HPV18 Genome Structure, Expression, and Post-Transcriptional Regulation. *International Journal of molecular sciences*, 23(9), 4943.

## Z

Zhang, Y., Wang, X., Li, Y., Li, Q., Li, J. (2022). Les métrorragies : un symptôme majeur du cancer du col utérin : revue systématique et méta-analyse récente. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 269, 38-46.

## Références Web

ADAM.(2022).Colposcopydirectedbiopsy.Medlineplus.Url :<https://medlineplus.gov/ency/imagpages/17041.htm> [consulté le : 16/03/2023].

Ajay, P. (2021). [Cervical Cancer Screening: An analysis Liquid-based cytology (LBC) + HPV test v/s Conventional Pap smear test].Url : <https://phadkelabs.com/blog/cervical-cancer-screening-an-analysis-liquid-based-cytology-lbc-hpv-test-v-s-conventional-pap-smear-test/>

American cancer society. (2020). *Chemotherapy for cervical cancer*. Url : [https://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/treating/chemotherapy.html#:~:text=Chemotherapy%20\(chemo\)%20uses%20anti%2D,most%20parts%20of%20the%20body.](https://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/treating/chemotherapy.html#:~:text=Chemotherapy%20(chemo)%20uses%20anti%2D,most%20parts%20of%20the%20body.) [Consulté le 15/03/2023].

American cancer society. (2020). *Risk factors for cervical cancer*. American cancer society.Url :<https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html> [consulté le 13/02/2023].

Ballandras, J. (2021). [Prévention et dépistage du col utérin]. Sentinelles971 Blog d'information des médecins généralistes de Guadeloupe. Url : <https://www.sentinelles971.com/reco-prevention-et-depistage-du-cancer-du-col-uterin/>

Cancer.net. (2021). *Stages of cancer*. Url : <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/diagnosing-cancer/stages-cancer> [consulté le : 27/02/2023].

IMAGYN. (2018). *Le bilan pré-thérapeutique*. Initiatives des malades atteintes de cancersgynécologiques. Url : <https://www.imagyn.org/cancers/col-de-luterus/symptomes-diagnostic/le-bilan-pre-therapeutique/> [consulté le 09/03/2023].

IMAGYN. (2020). *Les dysplasies ou néoplasies intra-épithéliales (CIN)*. Initiatives des malades atteintes de cancers gynécologiques. Url : <https://www.imagyn.org/cancers/col-de-luterus/maladie/les-tumeurs-malignes/> [consulté le 15/02/2023].

Johanna, A. (2022). Cancer du col de l'utérus : symptômes, vaccin, traitements. *Journal des femmes*. Url : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2522563-cancer-col-uterus-symptome-vaccin-stade-traitement-depistage-eviter-age/> [consulté le : 17/02/2023].

La ligue contre le cancer. (2019). *Le cancer du col de l'utérus*. France : Initiative Des Malades Atteintes De Cancers Gynécologiques (IMAGYN). URL : [https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/cancer-col-uterus\\_2019-09.pdf](https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/cancer-col-uterus_2019-09.pdf)

Loonibha. S. (2022). *Human papillomavirus*. Microbe Notes. Url : <https://microbenotes.com/human-papillomavirus-hpv/> [consulté le 12/04/2023].

Mayo clinic. (2022). *Pap smear*. Mayo clinic. Url : <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/pap-smear/about/pac-2039484> [consulté le : 12/03/2023].

Mikael, H. (2020). *Histopathology of cervical intraepithelial neoplasia*. Wikipédia. Url : [https://fr.wikipedia.org/wiki/N%C3%A9oplasie\\_cervicale\\_intra-%C3%A9pith%C3%A9liale](https://fr.wikipedia.org/wiki/N%C3%A9oplasie_cervicale_intra-%C3%A9pith%C3%A9liale) [consulté le 15/02/2023].

National cancer institute. (2023). *Cervical cancer causes, risk factors and prevention*. NIH. Url : <https://www.cancer.gov/types/cervical/causes-risk-prevention> [consulté le 10/02/2023].

NHS. (2022). *What is a colposcopy*. NHS. Url : <https://www.nhs.uk/conditions/colposcopy/> [consulté le 04/04/2023].

- NIH. (2020). *Polymerase Chain Reaction (PCR) Fact Sheet*. National Human Genome Research Institute. Url : <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Polymerase-Chain-Reaction-Fact-Sheet> [consulté le 20/03/2023].
- NIH. (2023). *Cervical cancer diagnosis*. National cancer institute. Url : <https://www.cancer.gov/types/cervical/diagnosis> [consulté le : 10/03/2023].
- NIH. (2023). *HPV and cancer*. National cancer institute. Url : <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer> [consulté le 12/04/2023].
- NIH.(2021). *Whatis cancer*. National Cancer Institute. Url : <https://www.cancer.gov/aboutcancer/understanding/whatis cancer#:~:text=Cancer%20is%20a%20disease%20caused,are%20also%20called%20genetic%20changes> [consulté le 10/04/2023].
- OMS. (2019). *L'Afrique progresse vers l'objectif d'éliminer le cancer du col de l'utérus*. Bureau régional pour l'Afrique. OMS. Url : <https://www.afro.who.int/fr/news/lafrique-progresse-vers-lobjectif-deliminer> [consulté le 10/02/2023].
- OMS. (2022). *Cancer du col de l'utérus*. OMS. Url : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer> [consulté le 28/03/2023].
- OMS. (2022). *Cancer du col de l'utérus*. OMS. Url : <https://www.who.int/fr/health-topics/cervical-cancer> [consulté le : 17/02/2023].
- OMS.(2022). *Vaccine introduction in Algeria*. OMS. Url : [https://immunizationdata.who.int/pages/vaccine-intro-by-country/dza.html?YEAR=\[](https://immunizationdata.who.int/pages/vaccine-intro-by-country/dza.html?YEAR=[) Consulté le : 26/03/2023].
- PDQ Cancer Information Summaries. (2023). *Cervical Cancer Treatment: Patient Version*. National Cancer Institute. Url : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65985>

Rault, S. (2023). *Un autotest pour le dépistage du cancer du col de l'utérus*. L'actu pharma GDD.

Url : <https://www.pharma-gdd.com/fr/blog/un-autotest-pour-le-depistage-du-cancer-du-col-de-luterus> [consulté le 11/05/2023].

Sebban, E. (2019). *Cancer du col de l'utérus : les facteurs et cofacteurs de risques*. Docteur Eric

Sebban chirurgien gynécologue et cancérologue. Url :<https://www.docteur-eric-sebban.fr/cancer-col-uterin/diagnosticcancer-col-uterin/facteurs-de-risque-de-developper-un-cancer-du-col-uterin2>[consulté le 10/02/2023].

Terese, W. (2021). *Medical and scientific illustration*. Terese Winslow LLC. Url :

<https://www.teresewinslow.com/> [consulté le 15/03/2023].

The Global Cancer Observatory. (2020). *Algeria*. Url :

<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/12-algeria-fact-sheets.pdf> [consulté le 11/05/2023].

WHO. (2022). *Estimated age-standardized incidence rates of cervical cancer in Africa in 2020*.

WHO. Url : <https://gco.iarc.fr/today/home> [consulté le 10/02/2023].

---

# ANNEXES

---

## Annexe 1 : Classification FIGO des lésions cancéreuses du col de l'utérus de 2009

(Beaudin *et al.*, 2015)

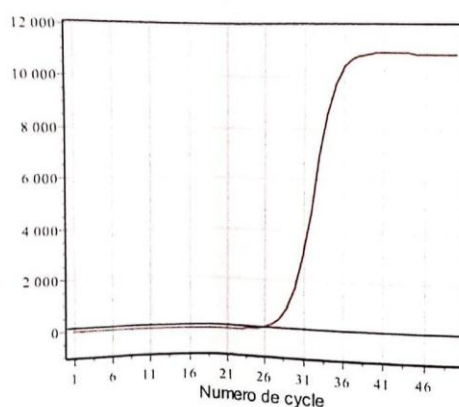
| Stade FIGO                                                                                                                                                                     |      | Description                                                                                 | Illustration schématique en vue frontale et sagittale |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Stade 0</b>                                                                                                                                                                 |      | Carcinome in situ                                                                           |                                                       |
| <b>Stade I</b><br>Tumeur limitée au col utérin                                                                                                                                 | IA   | micro-invasive.                                                                             | IA1 → ≤ 3 mm<br>↓ ≤ 7 mm                              |
|                                                                                                                                                                                | IB   | invasive vraie.                                                                             | IB1 ≤ 4 cm<br>IB2 > 4 cm                              |
| <b>Stade II</b><br>Tumeur dépassant les limites du col utérin mais sans atteindre les parois pelviennes. Elle affecte le vagin, mais pas au-delà de ses deux tiers supérieurs. | IIA  | Pas d'atteinte paramétriale évidente. L'invasion touche les deux tiers supérieurs du vagin. | IIA1 ≤ 4 cm<br>IIA2 > 4 cm                            |
|                                                                                                                                                                                | IIB  | Atteinte paramétriale évidente, mais la paroi pelvienne n'est pas touchée.                  |                                                       |
| <b>Stade III</b><br>(Atteinte de la paroi pelvienne)<br>Les stades précédents associés à                                                                                       | IIIA | Extension de la tumeur au tiers inférieur du vagin. Pas d'atteinte de la paroi pelvienne.   | IIIA                                                  |
|                                                                                                                                                                                | IIIB | Extension de la tumeur à la paroi pelvienne.                                                | IIIB                                                  |
| <b>Stade IV</b><br>Extension de la tumeur au-delà du petit bassin.<br>Les stades précédents associés à                                                                         | IVA  | Extension de la tumeur aux organes voisins (rectum, vessie et au-delà du petit bassin).     | IVA                                                   |
|                                                                                                                                                                                | IVB  | Extension de la tumeur aux organes éloignés.                                                | IVB                                                   |

## Annexe 2 : Les comptes-rendus du génotypage du virus HPV

### Compte rendu du génotypage du virus HPV « HumanPapilloma Virus »

#### Recherche des génotypes oncogènes 16&18

| Number of the hole | Identificator of the tube        | Ct   | Results |
|--------------------|----------------------------------|------|---------|
| A1                 | [redacted] (HPV screening)       |      | -       |
| A2                 | Positive control (HPV screening) | 26.0 | +       |



Contrôle positif HPV

**Conclusion : Absence de détection des génotypes oncogènes (16 et 18) de l'HPV**

Méthode de détection : PCR en temps réel par hydrolyse de sondes (Taqman®)

### Annexe 3 : Fiche d'enquête contenant les paramètres spécifiques de chaque patiente

| N° du dossier | Age    | Ménarche | Début de l'activité sexuelle | Parité | Type histologique                                              | Stade tumoral | Motifs de consultation           |
|---------------|--------|----------|------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------|
|               | 77 ans | 17 ans   | 16 ans                       | 11     | Carcinome épidermoïde non kératinisant                         | II B          | Métrorragie post-ménopausique    |
|               | 92 ans | imprécis | 15 ans                       | 8      | Carcinome épidermoïde invasif moyennement différencié          | IV A          | Douleurs dorsolombaires          |
|               | 76 ans | 15 ans   | 17 ans                       | 6      | Carcinome épidermoïde non kératinisant                         | II B          | Métrorragie post-ménopausique    |
|               | 55 ans | imprécis | 25 ans                       | 6      | Carcinome épidermoïde moyennement différencié non kératinisant | III C         | Métrorragie post-coïtal          |
|               | 63 ans | 12 ans   | 28 ans                       | 1      | Adénocarcinome                                                 | III C         | Métrorragie post-ménopausique    |
|               | 53 ans | 11 ans   | 29 ans                       | 2      | Carcinome malpighien moyennement différencié non kératinisant  | IV A          | Douleurs dorsolombaires          |
|               | 55 ans | imprécis | 19 ans                       | 5      | Carcinome épidermoïde moyennement différencié                  | III C         | Métrorragie+ Douleurs Pelviennes |
|               | 61 ans | 12 ans   | 17 ans                       | 7      | Carcinome épidermoïde bien différencié                         | III C         | Métrorragie post-ménopausique    |
|               | 53 ans | 13 ans   | 28 ans                       | 4      | Carcinome épidermoïde bien différencié entier kératinisant     | II B          | Douleurs dorsolombaires          |
|               | 59 ans | 12 ans   | 30 ans                       | 4      | Carcinome épidermoïde non kératinisant                         | IV A          | Métrorragie+ Douleurs Pelviennes |
|               | 72 ans | 11 ans   | 22 ans                       | 6      | Carcinome épidermoïde de type basaloïde                        | II B          | douleurs pelviennes+leucorrhées  |
|               | 54 ans | imprécis | 17 ans                       | 5      | Carcinome malpighien moyennement                               | II B          | Métrorragie +douleurs pelviennes |

|  |        |        |        |   |                                                        |      |                                        |
|--|--------|--------|--------|---|--------------------------------------------------------|------|----------------------------------------|
|  |        |        |        |   | différencié non<br>kératinisant                        |      |                                        |
|  | 40 ans | 11 ans | 20 ans | 5 | Carcinome<br>épidermoïde<br>moyennement<br>différencié | II B | Métrorragie post-<br>coïtal            |
|  | 72 ans | 12 ans | 18 ans | 6 | Carcinome<br>épidermoïde<br>moyennement<br>différencié | IV B | douleurs<br>pelviennes+<br>leucorrhées |
|  | 72 ans | 13 ans | 18 ans | 5 | Carcinome<br>épidermoïde<br>(récidive)                 | IV B | douleurs<br>pelviennes+<br>leucorrhées |
|  | 65 ans | 14 ans | 24 ans | 3 | Carcinome<br>épidermoïde<br>moyennement<br>différencié | II B | Métrorragie post-<br>ménopausique      |
|  | 73 ans | 13 ans | 19 ans | 4 | Adénocarcinome                                         | II B | douleurs<br>pelviennes+<br>leucorrhées |

## Résumé :

Le cancer du col de l'utérus est le 4<sup>ème</sup> cancer gynécologique dans le monde, il se développe suite à la présence et la persistance de l'infection par le papillomavirus humain à haut risque " HPV-HR " reconnue comme parmi les plus fréquentes des infections sexuellement transmissibles, ce virus est associé à d'autres facteurs qui contribuent au processus de la cancérogénèse.

Cette pathologie met plusieurs années à se développer, par conséquent elle est relativement facile à prévenir et justifie donc son dépistage. À ce jour, les 2 méthodes les plus utilisées pour la prévention en Algérie sont le test HPV et le frottis cervico-utérin " FCU ".

Le but de notre étude était de mettre en évidence le profil clinique et histologique mais aussi de déterminer les facteurs de risque (cofacteurs) impliqués dans l'apparition et le développement du cancer du col utérin chez quelques patientes habitant la wilaya d'Oran, et pour cela nous avons effectué deux études rétrospectives afin de déceler ces facteurs de risque et pour démontrer les techniques utilisées pour le diagnostic et la prévention : RT-PCR, et l'étude anatomopathologique.

Les résultats de notre étude confirment que la précocité de l'activité sexuelle, la multiparité et l'âge de la ménarche précoce sont des facteurs de risques ayant un rôle majeur dans le développement du cancer du col utérin. Les patientes algériennes sont diagnostiquées à un stade avancé et cela est en raison du manque de dépistage.

Le cancer du col de l'utérus constitue donc un véritable problème de santé publique en Algérie.

C'est la raison pour laquelle ces résultats doivent être complétés par d'autres études réalisées sur de larges cohortes afin d'établir réellement les principaux facteurs de risque et il serait plus que judicieux de promouvoir des campagnes de sensibilisation concernant la prévention et d'intégrer un programme de vaccination en Algérie chez les jeunes filles.

**Mots clés :** Cancer du col, Papillomavirus, Facteurs de risque, Dépistage, Vaccination, RT-PCR, Frottis cervico-utérin.