République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Badji Mokhtar Annaba
Faculté de Médecine
Département de Médecine

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Sciences Médicales

Spécialité : Médecine Générale

Thème

Synthèse bibliographique sur le cancer du col de l'utérus

Présenté par :

HAOUAM Oussama

GUELMAMI Abderrahmane

GASMI Riad

Al-YAQOUB Ahmad Abdallah

Encadré par:

Pr.Baali.D

Année universitaire : 2025/2026

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à exprimer notre profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.

Nos sincères remerciements vont à nos chers parents et à nos familles, qui nous ont toujours soutenus, encouragés et motivés tout au long de notre parcours. Leur patience, leur bienveillance et leurs sacrifices nous ont permis d'arriver jusqu'ici.

Nous remercions chaleureusement nos amis et nos amies, pour leur présence constante, leur aide précieuse et leurs encouragements dans les moments difficiles.

Nous adressons également nos profonds remerciements à tous nos professeurs, qui nous ont enseignés et accompagnés avec générosité, patience et rigueur, malgré leurs lourdes charges académiques et professionnelles. Leur transmission de savoir et leurs conseils ont été d'une grande valeur pour nous.

Enfin, nous sommes reconnaissants envers toutes les personnes qui, de près ou de loin, nous ont apporté leur soutien et leur aide tout au long de ce travail.

DEDICACE

Nous dédions ce projet de fin d'études à nos chers parents, qui nous ont toujours poussés et motivés dans nos études. Ce travail est l'aboutissement de leur soutien et de leurs encouragements tout au long de notre scolarité. Qu'ils en soient sincèrement remerciés.

À nos ami(e)s, qui nous ont aidés, encouragés et accompagnés fidèlement tout au long de ce parcours.

Toute ma Promo ***2019/2020***

Liste de figures

Figure 1: Anatomie de l'appareil génital féminin (Sherwood, 2015). 2
Figure 2: Organes génitaux internes de la femme (Sherwood, 2015). 4
Figure 3 : Structure histologique de l'ovaire (Marieb, 2005). 5
Figure 4: Anatomie du col de l'utérus (Beaudin, 2015). 7
Figure 5: Epithéliums du col de l'utérus (pavimenteux et cylindrique) et jonction pavimento-cylindrique (Sellors *et al.*, 2004). 8
Figure 6: Coupe histologique d'un épithélium malpighien normal (Dargent, 1999). 9
Figure 7: Coupe histologique d'un épithélium endocervical normal (Dargent, 1999). 9
Figure 8: Histologie du col de l'utérus (Beaudin *et al.*, 2014). 10
Figure 9: Représentation schématique de la zone de jonction squamo-cylindrique (Baldauf, 2006) 10
Figure 10 : Représentation schématique de localisation de la zone de jonction suivant l'âge. 11
Figure 11: Relation entre modifications ovariennes, utérines et hormonales spécifiques (Pocock et Richards, 2004). 12
Figure 12: Mécanisme hormonal de l'ovulation (Tortora et Derrickson, 2007) 15
Figure 13: Modifications de l'endomètre au cours du cycle menstruel (Konopra, 2015). 17
Figure 14 : Présentation schématique du génome circulaire d'HPV16 (Beaudin et Naspetti, 2015) 28
Figure 15 : Principales étapes de la carcinogenèse associée à E7 et E6 des HPV haut risque (Mougin et al., 2008) 30
Figure 16 : Schéma représentant le cycle viral des papillomavirus (Doorbar *et al.*, 2012). 31
Figure 17 : Colposcopie d'une Muqueuse cervicale infectée, inflammatoire, avec leucorrhées (Bouhadef *et al.*, 2016). 41
Figure 18 : Cytologie d'une infection à Chlamydia trachomatis (Gr.X40) (Bouhadef *et al.*, 2016) 41
Figure 19 : Trichomonas piriformes grisâtres (Gr.X40) (Bouhadef *et al.*, 2016). 42
Figure 20 : Col érythémateux, leucorrhées blanchâtres adhérentes (Bouhadef *et al.*, 2016). .. 42
Figure 21 : Cytologie d'une infection mycosique a FCU (Gr.X40) (Bouhadef *et al.*, 2016). .. 43
Figure 22 : Cytologie de l'infection à HPV avec présence de Koïlocytes (Gr.X40) (Bouhadef *et al.*, 2016) 44
Figure 23 : Cytologie d'une infection à Cytomégalovirus (Gr.X40) (Bouhadef *et al.*, 2016). 44
Figure 24 : Cytologie d'une infection au virus de l'Herpes (Gr.X40) (Bouhadef *et al.*, 2016). 45

Figure 25 : Ectropion vu au colposcope (Bouhadef *et al.*, 2016)..... 45
Figure 26 : Cytologie d'un ectropion avec placard de cellules cylindriques régulières sur l'exocol (Gr.X40) (Bouhadef *et al.*, 2016)..... 45
Figure 27 : Cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée (Gr.X40) (Bouhadef *et al.*, 2016)..... 46
Figure 28 : Cellules malpighiennes atypiques évoquant une lésion de haut grade (Gr.X40) (Bouhadef *et al.*, 2016)..... 47
Figure 29 : Cytologie d'une lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (Gr.X40) (Bouhadef *et al.*, 2016)..... 47
Figure 30 : Cytologie d'une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (HSIL) (Bouhadef *et al.*, 2016)..... 48
Figure 31 : Cytologie d'un carcinome épidermoïde kératinisant (Gr.X40) (Bouhadef *et al.*, 2016)..... 49
Figure 32 : Cytologie d'un carcinome épidermoïde non kératinisant (Gr.X40) (Bouhadef *et al.*, 2016)..... 49
Figure 33 : Cellules glandulaires atypiques (Gr.X40) (Bouhadef *et al.*, 2016). 50
Figure 34 : Cytologie d'un Adénocarcinome *in situ* (Gr.X40) (Bouhadef *et al.*, 2016)..... 51
Figure 35 : Cytologie d'un adénocarcinome endocervical (Gr.X40) (Bouhadef *et al.*, 2016). 51

Liste des tableaux

Tableau 1: Effets spécifiques des différentes hormones sur l'épithélium malpighien (Gompel, 1982)..... 19
Tableau 2 : Classification des dysplasies (Vanspranghels, 2016)..... 24
Tableau 3 : Différents stades du cancer du col utérin (Sadok, 2004)..... 25
Tableau 4 : Fonction des protéines virales des HPV (Alain *et al.*, 2010). 29

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AGC : Atypies des cellules glandulaires

AIS : Adénocarcinome endocervical *in situ*

ANAES : Agence Nationale d'Acréditation et d'Evaluation.

ASC : atypies des cellules malpighiennes

ASC-H : *atypical squamous cells cannot exclude HSIL*

ASC-US : *atypical squamous cells of unknown significance*

CCU : cancer du col de l'utérus

CIN : cervical intraepithelial neoplasia

CMH : histocompatibilité humain

CMV : cytomégalovirus

ESS : sarcomes du stroma endométrial

FCU : frottis cervico-utérin

FCV : frottis cervico-vaginal

FIGO : International Federation Of Gynecology and Obstetrics.

FSH : Follicular Stimulating Hormone

GnRH : Gonadotrophin-Releasing Hormone.

HLA : humane leucocyte antigène

HPV : Human Papillomavirus.

HR : Haut risque.

HSIL : lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade

HSV 2 : virus herpes simplex 2

INSP : Institut National de la Santé Publique.

IS : Système Immunitaire

IST : infections sexuellement transmissibles

JPC : jonction pavimento-cylindrique

LCR : Long Control Region

LH : Luteinizing Hormone

LSIL : Lésion Malpighienne Intra-Epithéliale de Bas Grade

NOS : Not otherwise specified.

OMS : organisme mondial de la santé

PAP : Papanicolaou

RB : Retinoblastome.

URR : upstream regulatory region

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Sommaire

Liste de figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction 1

Chapitre I : Rappels sur l'appareil génital féminin

1. Anatomie de l'appareil génital féminin 2

1.1. Les organes génitaux externes 3

1.1.1. Le vestibule 3

1.1.2. Les glandes de Bartholin 3

1.1.3. Les petites lèvres 3

1.1.4. Les grandes lèvres 3

1.1.5. Le clitoris 3

1.2. Les organes génitaux internes 4

1.2.1. Les ovaires 4

1.2.2. Le tractus génital féminin 5

2. Physiologie et endocrinologie de l'appareil génital féminin 11

2.1. Ovogenèse et folliculogenèse 11

2.2. Cycle ovarien 13

2.2.1. Phase folliculaire 14

2.2.2. Ovulation 14

2.2.3. Phase lutéale 15

2.3. Modification de la paroi utérine au cours du cycle menstruel (utérin) 16

2.3.1. Phase menstruelle (Jour 1 à 5) 16

2.3.2. Phase proliférative (Jour 6 à 14) 16

2.3.3. Phase sécrétoire (Jour 15 à 28) 16

2.4. Modifications du vagin au cours du cycle menstruel 18

2.4.1. Cycle de la glaire cervicale 18

2.4.2. Effets spécifiques des hormones au niveau du col utérin 18

Chapitre II : Cancer du col de l'utérus

1. Définition du cancer du col utérin 20
2. Epidémiologie 20
3. Types de cancer du col de l'utérus et lésions précancéreuses 21
3.1. Les types de cancer du col de l'utérus 21
3.1.1. Le carcinome épidermoïde 21
3.1.2. Les adénocarcinomes 22
3.1.3. Les sarcomes et les mélanomes 22
3.2. Les lésions précancéreuses 22
3.2.1. Les dystrophies 22
3.2.2. Les dysplasies 23
4. Classifications cytopathologiques du CCU 23
5. Stades du cancer du col utérin (Classification de FIGO) 24
6. Causes et facteurs de risque 27
6.1. Facteurs infectieux 27
6.1.1. Papillomavirus Humain (HPV) 27
6.1.2. Virus Herpes Simplex 2 (HSV 2) 31
6.1.3. Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) 31
6.1.4. Chlamydia trachomatis 31
6.1.5. Cytomégalovirus 32
6.2. Facteurs sexuels et obstétricaux 32
6.2.1. Précocité des rapports sexuels 32
6.2.2. Partenaires sexuels multiples 32
6.2.3. Multiparité 32
6.3. Facteurs environnementaux 32
6.3.1. Contraceptifs oraux 32

6.3.2. Tabagisme 33
6.4. Facteurs socioéconomiques 33
6.5. Facteurs diététiques 34
6.6. Facteurs endogènes 34
6.6.1. Facteur génétique 34
6.6.2. Immunodépression 34

Chapitre III : Diagnostic et dépistage du cancer du col de l'utérus

1. Diagnostic 36
1.1. Symptômes 36
2. Dépistage 36
2.1. Frottis cervico-vaginal (FCV) 37
2.2. Les conditions de prélèvement 37
2.3. Techniques et mode de prélèvement 38
2.4. Etalement et fixation : 39
2.5. La coloration 39
2.6. Autres méthodes de diagnostic 39
2.6.1. La colposcopie 39
2.6.2. La biopsie 40
3. Interprétation des frottis 40
3.1. Infections cervico-vaginales 40
3.1.1. Infections bactériennes 41
3.1.2. Infections mycosiques 42
3.1.3. Infections virales 43
3.2. Ectropion 45
3.3. Lésions précancéreuses 46
3.3.1. Cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée (ASC-US) : 46
3.3.2. Cellules malpighiennes atypiques évoquant une lésion de haut grade (ASC-H) : 46

3.3.3. Lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL) 47
3.3.4. Lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (HSIL)..... 48
3.4. Carcinome épidermoïde 48
3.4.1. Carcinome épidermoïde kératinisant 48
3.4.2. Carcinome épidermoïde non kératinisant 49
3.5. Adénocarcinome..... 49
3.5.1. Cellules glandulaires atypiques (AGC) 50
3.5.2. Adénocarcinome *in situ* (AIS) 50
3.5.3. Adénocarcinome endocervical 51
4. Traitement et prise en charge 51
4.1. La chirurgie 51
4.2. La radiothérapie..... 52
4.3. La chimiothérapie..... 52
5.1. Prévention primaire 52
5.1.1. Prévention des IST..... 52
5.1.2. Vaccination..... 53
5.1.3. Test HPV 53
5.2. Prévention secondaire 53
5.2.1. Dépistage (frottis) 53
5.2.2. La colposcopie 53
Conclusion..... 55
Références Bibliographiques
Annexes

Introduction

Le cancer du col de l'utérus est une pathologie qui touche la partie inférieure du col en jonction avec le vagin. Il s'agit d'une tumeur maligne développée à partir de la muqueuse du col utérin. Avant de devenir cancéreuses, les cellules passent par un état précancéreux appelé « **dysplasie du col de l'utérus** ». La transformation des cellules du col en cellules cancéreuses est lente ; elle est liée à la présence chronique des papillomavirus (HPV, Human PapillomaVirus) au niveau du col pendant au moins dix à quinze ans.

Selon les cellules à l'origine du cancer, deux formes de cancer du col de l'utérus sont distinguées, les **carcinomes épidermoïdes**, qui représentent 80 à 90 % des cancers du col de l'utérus et naissent dans les cellules qui tapissent le bas du col et les **adénocarcinomes**, qui représentent 10 à 20 % des cancers du col de l'utérus et apparaissent dans les cellules qui tapissent le haut du col.

En effet, l'histoire naturelle du cancer du col de l'utérus a établi que l'infection par des papillomavirus humains est le principal facteur responsable au développement de la tumeur. Cependant, bien que les HPV soient le facteur de risque le plus important, plusieurs autres facteurs de risque contribuent au développement de la tumeur **(Zur Hausen *et al*., 2000).**

En outre, le cancer du col utérin constitue le type de cancer le plus fréquent des cancers gynécologiques pelviens. L'incidence du cancer du col augmente à partir de 30 ans. Il concerne principalement les femmes entre 34 et 45 ans **(Franco *et al*., 2003).**

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

En Algérie, le cancer du col de l'utérus représente 12,5% de tous les cancers féminins, avec une incidence de 8,7 pour 100 000 femmes **(INSP, 2010).**

Le frottis cervico-utérin, constitue le principal examen qui permet de dépister la dysplasie du col de l'utérus ainsi que le type d'infection à l'origine de la pathologie. De ce fait, le dépistage précoce des lésions précancéreuses reste l'axe principal de la lutte contre la maladie.

Le but de ce travail est de déterminer les principaux facteurs de risque ainsi que les différentes pathologies impliqués dans l'apparition et le développement de ce cancer.

Chapitre I

Rappels sur l’appareil génital féminin

1. Anatomie de l'appareil génital féminin

L'appareil génital féminin comporte d'une part les organes génitaux internes, d'autres part les organes génitaux externes (**Stevens et Lowe, 1997**).

Les ovaires et le tractus génital féminin sont situés dans la cavité pelvienne. Le tractus génital féminin comporte les deux trompes de Fallope (oviductes), l'utérus, le vagin. La partie inférieure de l'utérus fait saillie dans le vagin ; c'est le col utérin parcouru par le canal cervical.

L'ouverture du vagin est située dans le périnée entre l'orifice en avant et l'anus en arrière. Elle est partiellement fermée par une fine membrane appelée « hymen ». Les orifices urétral et vaginal sont entourés latéralement par deux replis cutanés, les petites et les grandes lèvres, les premières étant internes par rapport aux secondes. Le clitoris, un petit organe fait de tissu érectile est situé dans l'angle antérieur des petites lèvres. L'ensemble des organes génitaux externes féminins forme la vulve (figure 1) **(Sherwood, 2015)**.

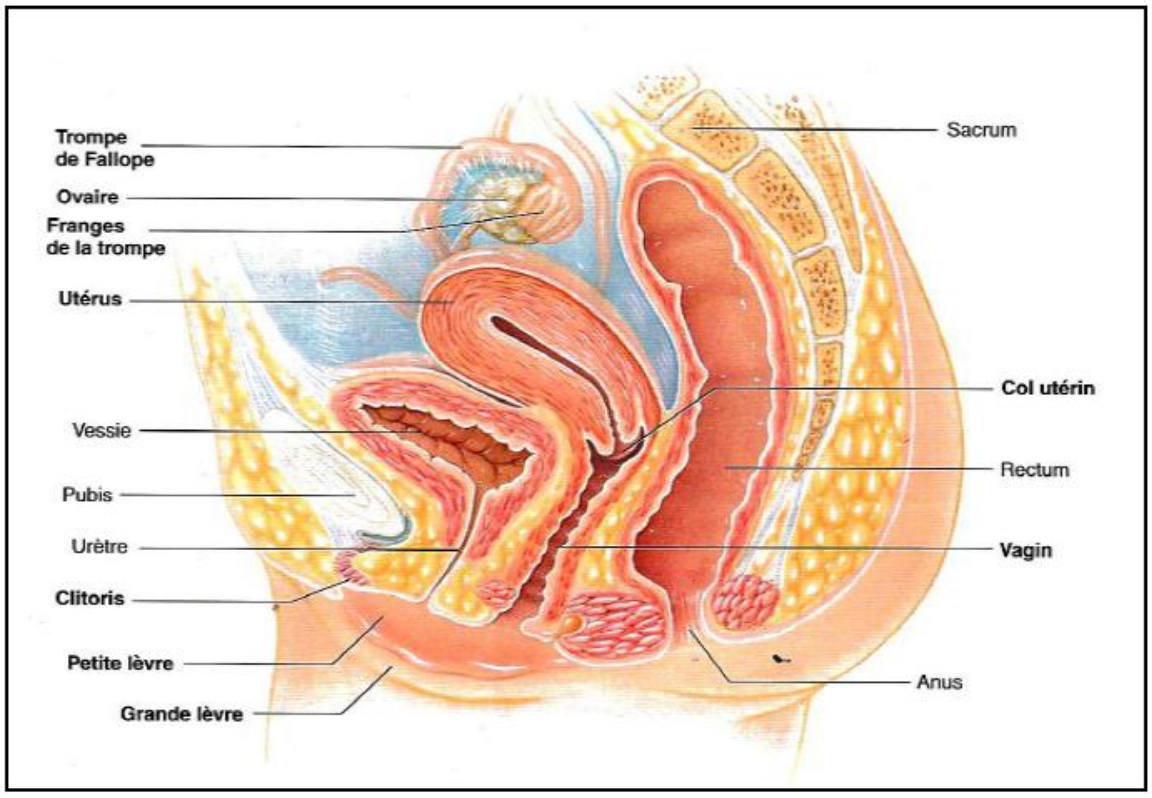


Figure 1: Anatomie de l'appareil génital féminin **(Sherwood, 2015).**

1.1. Les organes génitaux externes

La vulve est un terme collectif pour l'ensemble des organes génitaux externes de la femme, la vulve est occupée par une cavité médiane, au fond de laquelle s'ouvrent l'urètre et le vagin. Cette cavité est limitée de chaque coté par deux replis cutanéo-muqueux qui sont la grande lèvre et la petite lèvre **(Ramé *et al.*, 2007).**

1.1.1. Le vestibule

Situé entre les petites lèvres, il reçoit le méat urinaire et est recouvert d'un épithélium pavimenteux stratifié **(Vân Nguyên et Nathalie Ferry, 2007).**

1.1.2. Les glandes de Bartholin

Glandes tubulo-acineuses, hormono-dépendantes, qui sécrètent un liquide lubrifiant l'entrée du vagin. Elles sont situées dans le vestibule de part et d'autre du vagin **(Vân Nguyên et Nathalie Ferry, 2007).**

1.1.3. Les petites lèvres

Repli muqueux, revêtu d'un épithélium pavimenteux stratifié, contenant de nombreuses glandes sébacées et sudoripares.

L'axe conjonctif est spongieux. Les petites lèvres sont dotées d'une riche innervation sensitive **(Vân Nguyên et Nathalie Ferry, 2007).**

1.1.4. Les grandes lèvres

Repli, revêtu d'un épithélium cutané pavimenteux stratifié kératinisé, riche sur la partie externe en follicules pileux, glandes sébacées et sudoripares.

L'axe conjonctif est riche en cellules adipeuses **(Vân Nguyên et Nathalie Ferry, 2007).**

1.1.5. Le clitoris

Organe érectile recouvert d'un épithélium pavimenteux stratifié, contenant dans sa partie profonde deux corps caverneux **(Vân Nguyên et Nathalie Ferry, 2007).**

1.2. Les organes génitaux internes

Les organes internes de l'appareil génital féminin siègent dans la cavité pelvienne ; il s'agit du vagin, de l'utérus, des deux trompes utérines et deux ovaires (figure 2) **(Waught et Grant, 2009).**

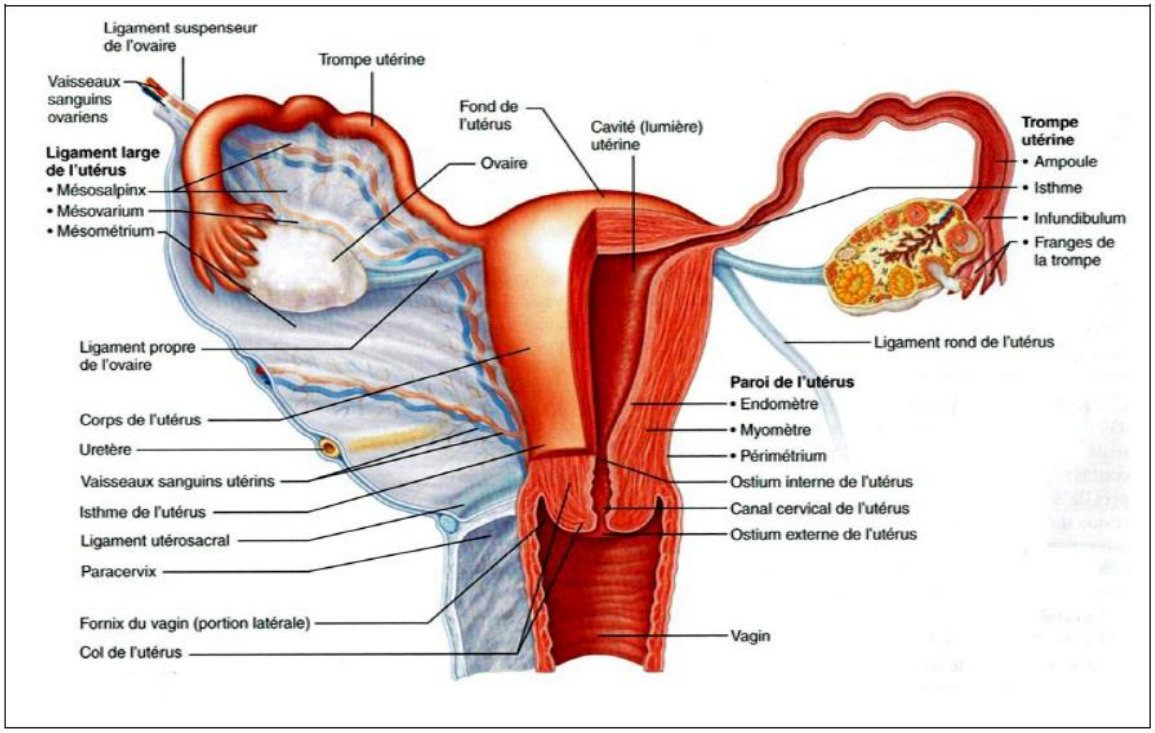


Figure 2: Organes génitaux internes de la femme **(Sherwood, 2015).**

1.2.1. Les ovaires

Ce sont deux glandes paires et symétriques, de forme ovoïde**.** Les ovaires ou gonades femelles ressemblent sur le plan du volume et la forme a des amandes non écalées. Les ovaires descendent jusqu'au détroit supérieur du bassin durant le troisième mois du développement embryonnaire **(Gompel *et al.*, 1996).** Les ovaires sont les organes qui produisent les ovules. Ils ont également pour fonction la sécrétion des hormones sexuelle féminines (œstrogène et progestérone) qui interviennent dans le développement des caractères sexuels secondaires, dans le cycle menstruel, dans la nidation de l'œuf et dans le développement du placenta **(Camus *et al.*, 2006).**

Chaque ovaire est constitué de quatre structures histologiques qui sont, l'épithélium ovarien, l'albuginée, cortex et la médulla (figure 3) (**Tortora et Derrickson, 2007**).

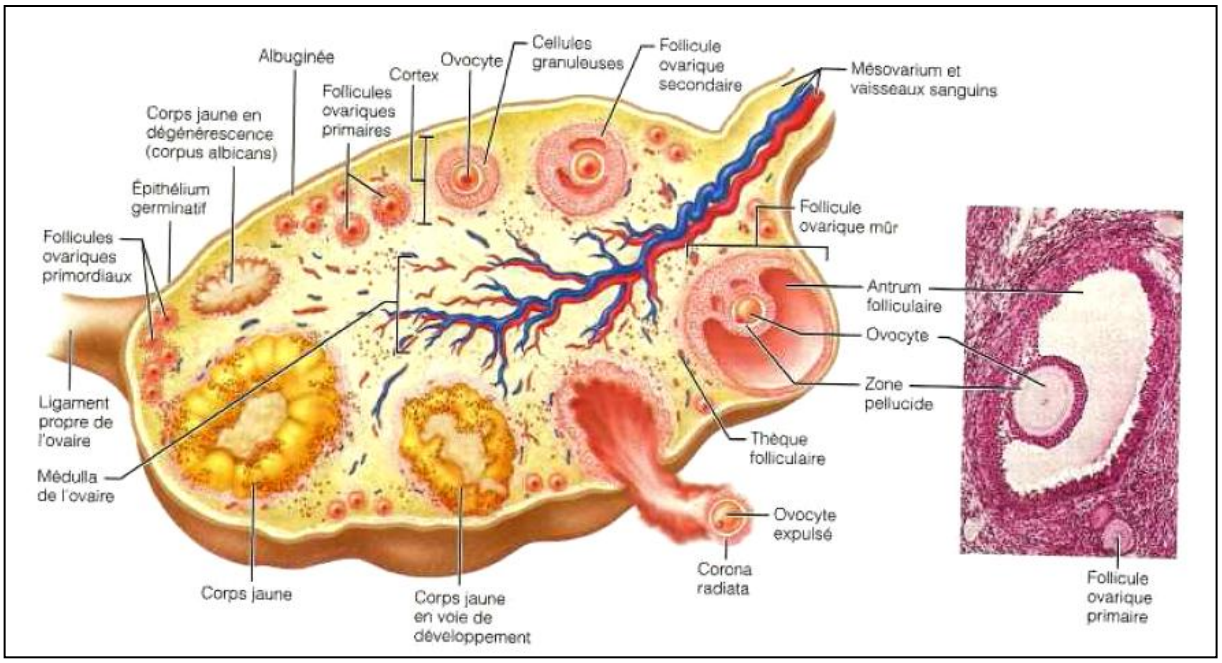


Figure 3 : Structure histologique de l'ovaire **(Marieb, 2005).**

1.2.2. Le tractus génital féminin

Le tractus génital féminin est formé par les deux trompes de Fallope, l'utérus, le vagin et le col utérin.

1.2.2.1. Les trompes de Fallope ou trompes utérines ou oviductes

La trompe utérine est constituée de quatre portions : le segment, l'isthme, l'ampoule, le pavillon.

Sur le plan histologique, La paroi de la trompe de Fallope comprend trois couches : une muqueuse, une musculeuse et une séreuse représentée par le péritoine (**Dadoune *et al.*, 1990**).

La lumière des trompes de Fallope est tapissée par un épithélium de revêtement de type pseudostratifié cilié, dont la forme et les fonctions varient en fonction du cycle menstruel. Elles sont aussi le site de fécondation de l'ovule par le spermatozoïde **(Bouilland *et al.*, 2004).**

1.2.2.2. L'utérus

L'utérus est un organe musculeux creux en forme de poire inversée qui se situe dans la région hypogastrique. Chez une femme adulte nullipare, sa taille moyenne est de 7,5 cm de long pour 5 cm de large et 2,5 cm d'épaisseur, il est plus gros après la grossesse, et s'atrophie après la ménopause **(Camus *et al.*, 2006).**

Selon **Ramé *et al.* (2007)**, L'utérus est subdivisé anatomiquement en 3 parties :

- Le fundus de l'utérus : partie supérieure en forme de dôme.
- Le corps de l'utérus : partie centrale longitudinale
- Le col de l'utérus : partie inférieure et étroite qui débouche sur le vagin, et est extra péritonéale

L'isthme est une région transitoire entre le corps et le col de l'utérus mesurant environ 1cm de long **(Gompel *et al.*, 1996).**

Sur le plan histologique, la paroi de l'utérus est relativement épaisse, formée de trois couches : La couche externe « adventice », le muscle utérin « myomètre » et la muqueuse utérine « endomètre » (**Dadoune *et al.*, 1990**).

1.2.2.3. Le vagin

Le vagin est un conduit musculo-membraneux qui s'étend du col utérin à la vulve, il est situé entre la vessie et l'urètre en avant et le rectum en arrière, son rôle consiste en la réception des spermatozoïdes lors de l'éjaculation et c'est par le vagin que se fait l'écoulement des règles et des leucorrhées.

Selon **Camus *et al.* (2006),** la paroi vaginale est constituée de l'intérieur vers l'extérieur par :

- la muqueuse : constituée par un épithélium de revêtement pavimenteux stratifié, non kératinisé délimitant la cavité vaginale, il est sensible aux variations des taux hormonaux ovariens (œstrogène + progestérone), il repose sur une lame basale qui à son tour fait jonction avec un tissu conjonctif sous-jacent dense.
- la musculeuse : formée de deux couches de muscle lisse : l'une externe épaisse, et l'autre interne mince.

1.2.2.4. Le col de l'utérus

1.2.2.4.1. Structure et anatomie du col de l'utérus

Le col de l'utérus autrement dit *Cervix uteri* ou *Collum uteri* correspond au tiers inferieur de l'utérus de forme cylindrique ou conique, orienté vers l'arrière et le bas **(Frisch et Kühnel, 2003).** Il mesure 3 à 4 cm de long et 2.5 à 3.5 cm de diamètre, ses dimensions et sa forme différent selon l'âge de la femme, la parité et le statut menstruel de la femme **(Sellors et Sankaranarayanan, 2004).**

Le col donne insertion au vagin qui le divise en trois parties : sus vaginale, vaginale et intra vaginale où cette dernière est accessible au toucher vaginale et au speculum **(Stevens et Lowe, 2002).**

La surface externe de la partie du col qui fait saillie dans le vagin est appelé exocol, le revêtement de la lumière est appelé endocol. La zone de contact entre ces deux portions est dite zone de jonction (figure 4) **(Lansac *et al.*, 2002).**

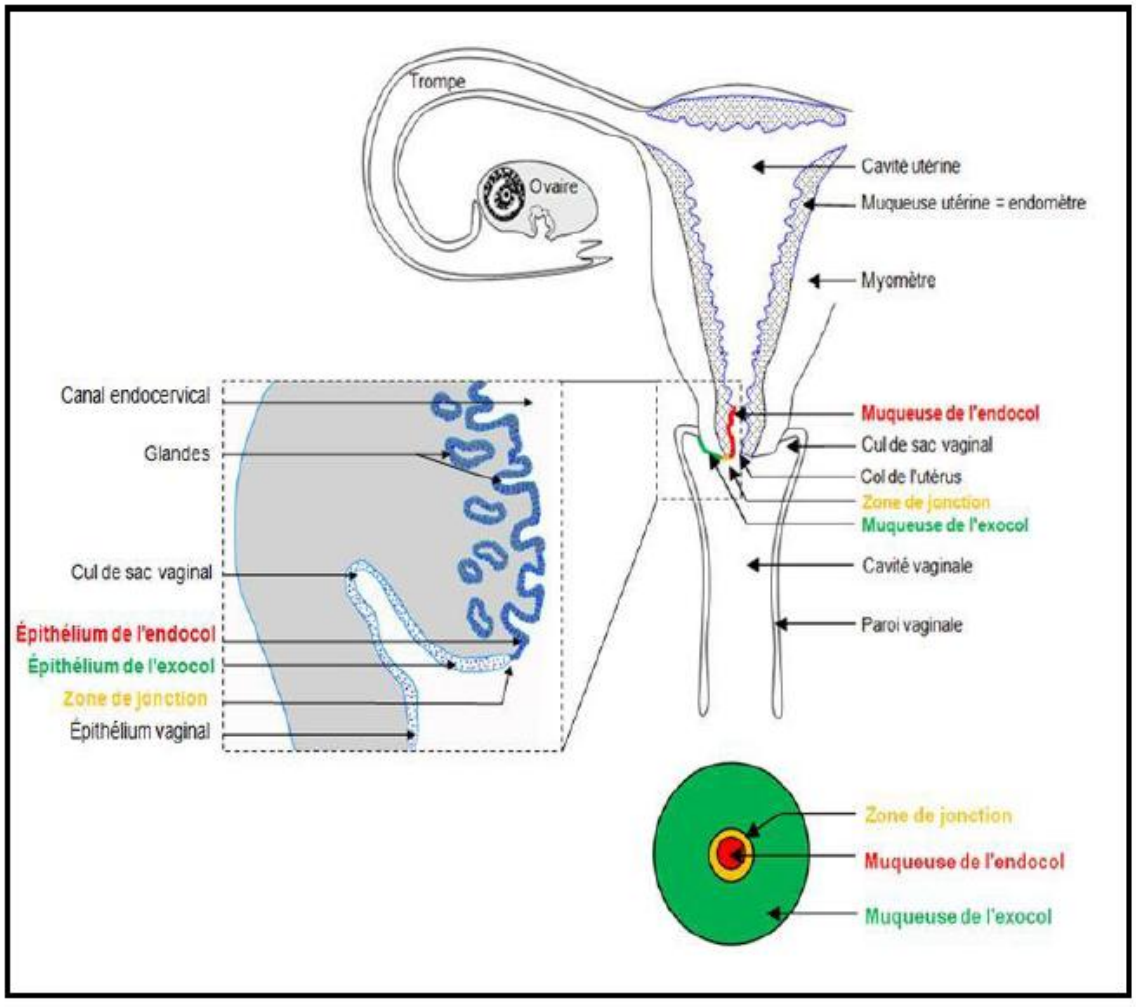


Figure 4: Anatomie du col de l'utérus **(Beaudin, 2015).**

1.2.2.4.2. Histologie d'un col normal

L'exocol et l'endocol sont deux parties caractérisées par des structures cellulaires différentes. Le contact entre ces deux dernières est appelé la jonction squamocylindrique ou pavimentocylindrique **(Lansac *et al.*, 2002).**

La surface du col est recouverte par deux épithéliums, un épithélium pavimenteux ou épithélium malpighien et un épithélium cylindrique ou épithélium glandulaire.

L'épithélium pavimenteux stratifié tapisse la plus grande partie de l'exocol et du vagin et est constitué de couches de cellules de plus en plus plates. Son aspect est opaque et de couleur rose pâle avant la ménopause. Sa couche basale, fixée à la membrane basale séparant l'épithélium du stroma fibromusculaire sous-jacent, est constituée de cellules rondes.

L'épithélium cylindrique est composé d'une seule couche de cellules hautes qui repose sur la membrane basale. Il tapisse le canal endocervical en s'étendant vers l'extérieur sur une portion variable de l'exocol (figure 5).

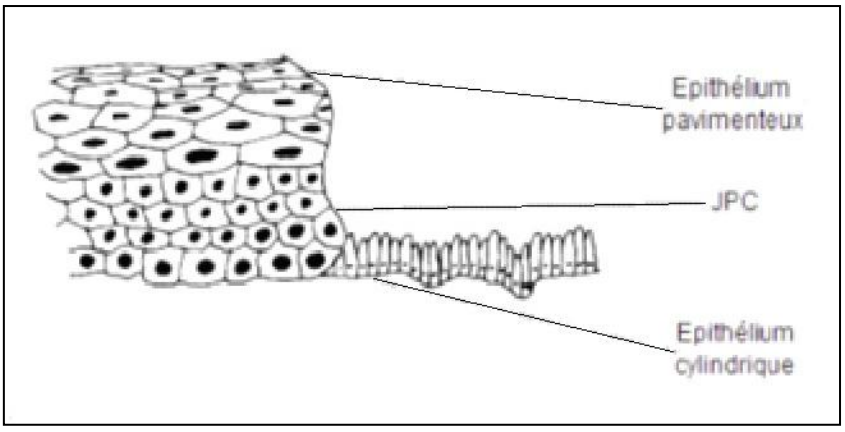


Figure 5: Epithéliums du col de l'utérus (pavimenteux et cylindrique) et jonction pavimento-cylindrique **(Sellors *et al.*, 2004).**

1.2.2.4.3. Exocol

C'est la portion la plus facilement visible, il est recouvert par un épithélium en continuité de celui du vagin. Comme l'épithélium pavimenteux du vagin, l'épithélium de l'exocol est pavimenteux stratifié appelé épithélium malpighien non kératinisant de couleur rose constitué de plusieurs couches de cellules, riche en glycogène durant la période de maturité sexuelle (figure 6) **(Stevens et Lowe, 2002).**

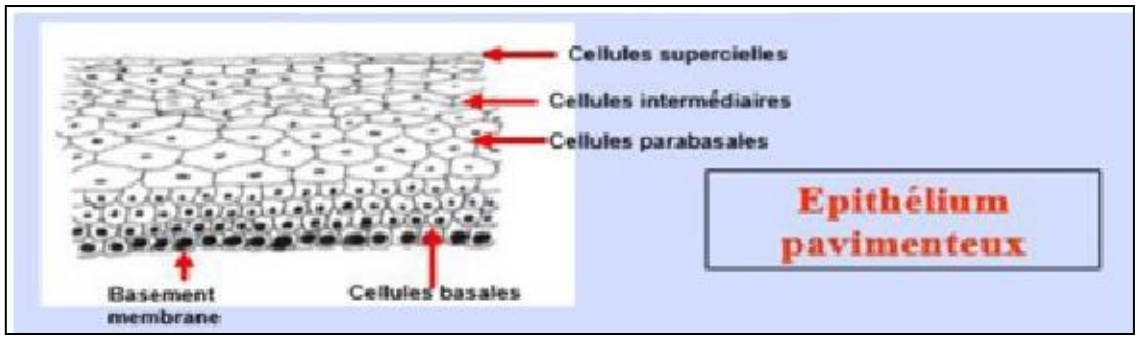


Figure 6: Coupe histologique d'un épithélium malpighien normal **(Dargent, 1999).**

1.2.2.4.4. Endocol

C'est la portion la moins visible, tapissé par un épithélium cylindrique glandulaire muco-sécrétant de couleur rouge constitué d'une seule couche de cellules. L'épithélium de l'endocol est plissé en cryptes ressemblant faussement à des glandes. Son renouvellement s'effectue à partir de cellules de réserve encore indifférenciées, disposées en couche discontinue. Dans certaines conditions pathologiques, ces éléments se multiplient et présentent une différenciation malpighienne à l'origine des épithéliums métaplasiques (figure 7) **(Lansac *et al.*, 2002).**

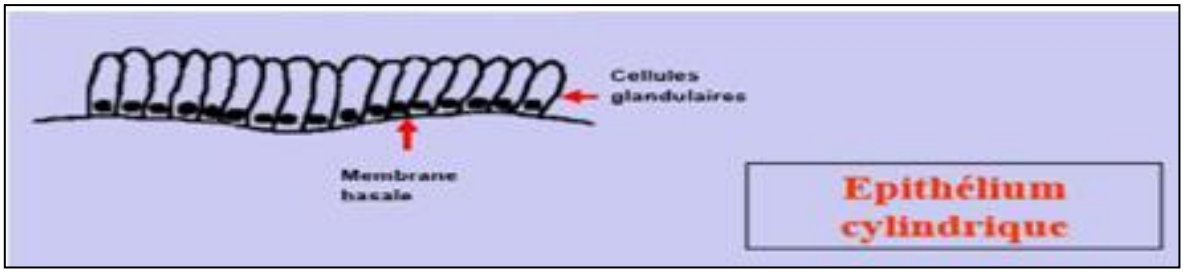


Figure 7: Coupe histologique d'un épithélium endocervical normal **(Dargent, 1999).**

1.2.2.4.5. Zone de jonction

C'est la zone de contact entre l'exocol et l'endocol (Figure8 et 9), se situant à l'orifice externe, qui se fait de manière abrupte entre l'épithélium malpighien exocervical et l'épithélium glandulaire endocervical **(Noël *et al.*, 2002).**

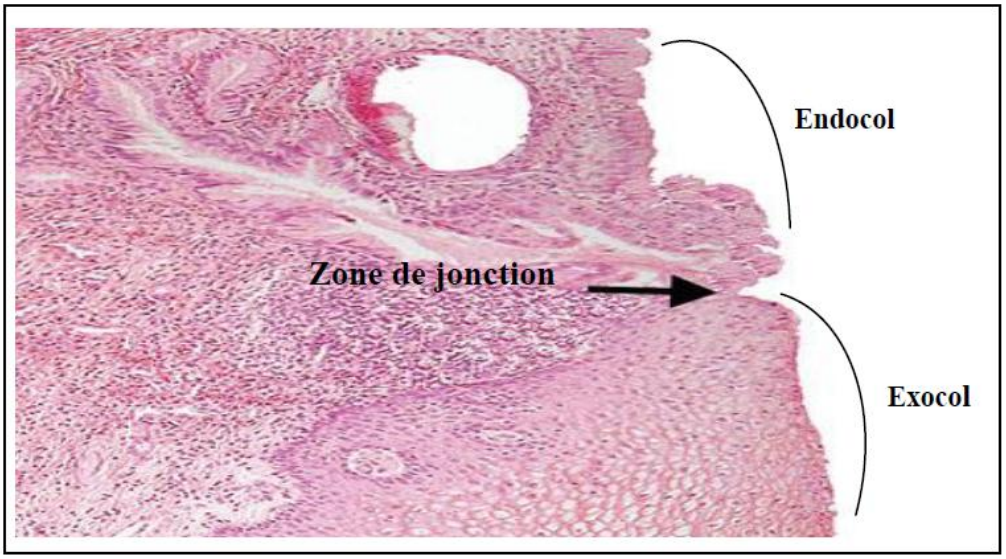


Figure 8: Histologie du col de l'utérus **(Beaudin *et al.*, 2014).**

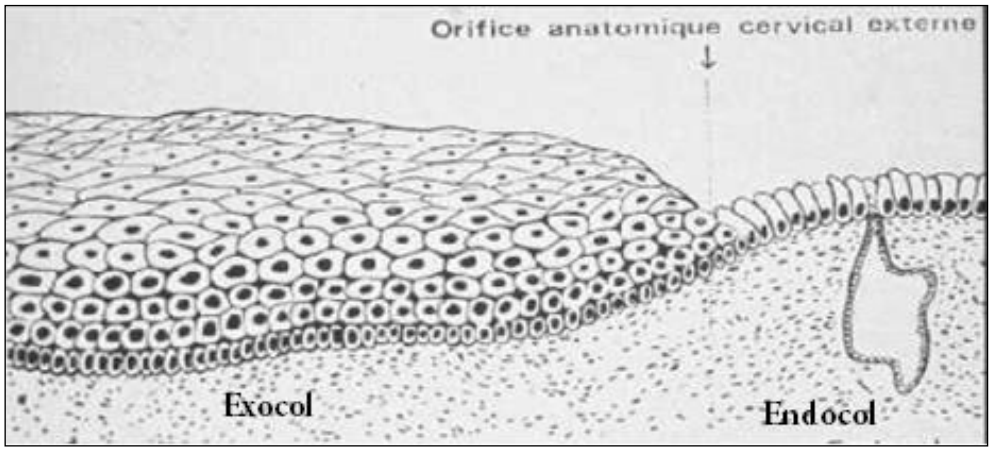


Figure 9: Représentation schématique de la zone de jonction squamo-cylindrique **(Baldauf, 2006).**

La localisation de cette JPC varie en fonction de l'âge de la femme, du statut hormonal, du traumatisme provoqué par un accouchement et de l'utilisation ou non d'une contraception orale (figure 9).

A la puberté elle est située sur l'exocol (figure 10 a) ensuite au cours de la vie génitale elle est normalement située à l'orifice cervical externe (figure 10 b). Après la ménopause, elle est située dans l'endocol (figure 10 c).

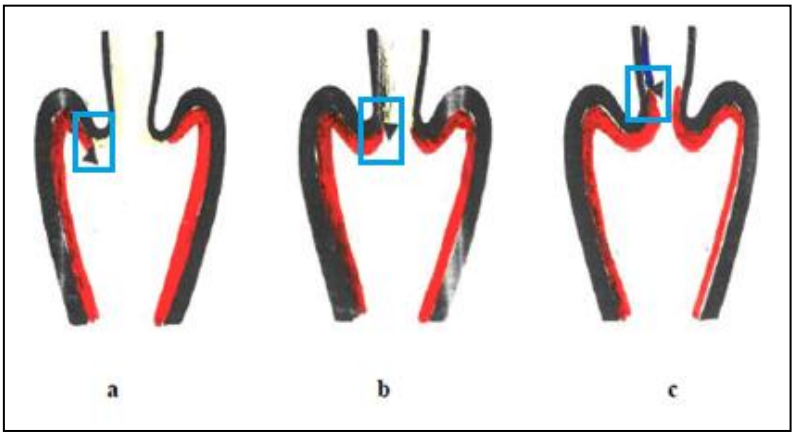


Figure 10 : Représentation schématique de localisation de la zone de jonction suivant l'âge.

2. Physiologie et endocrinologie de l'appareil génital féminin

2.1. Ovogenèse et folliculogenèse

L'ovogenèse est la formation des gamètes dans les ovaires et elle commence chez la femme à la période embryonnaire **(Seguy, 1996).** A la naissance, il y a un stock d'environ deux millions d'ovocytes I **(Marieb, 2008).** A la puberté, un petit nombre d'entre ces ovocytes est activé chaque mois dont un seul d'entre eux sera mûr et poursuivra la méiose 1 **(Tortora et Derrickson, 2007).** En effet, l'ovocyte termine sa première division méiotique juste avant l'ovulation **(Nguyen et Bourouina, 2005).** En absence de fécondation, l'ovocyte II reste bloqué en métaphase II, puis va se dégénérer et disparaitre. En cas de fécondation, au contraire l'ovocyte II termine sa méiose II, qui donne 2 cellules fille : le globule polaire II qui disparaitra assez rapidement et l'ovule mur. **(Seguy, 1996).**

En parallèle avec l'ovogenèse on a aussi la folliculogenèse. Selon **Welsch (2004),** cette dernière désigne l'ensemble des processus de croissance et de maturation des follicules ovariens du follicule primordial à l'ovulation, ce processus est marqué par une augmentation de volume de l'ovule et une multiplication des cellules folliculaire. Le follicule ainsi mûr, appelé follicule de De Graaf, dont la paroi ovarienne qui le recouvre devient très mince et se

rompe lors de l'ovulation avec expulsion de l'ovule. Ce phénomène se produit au 14ème jour du cycle menstruel (figure 11) **(Tortora et Derrickson, 2009).**

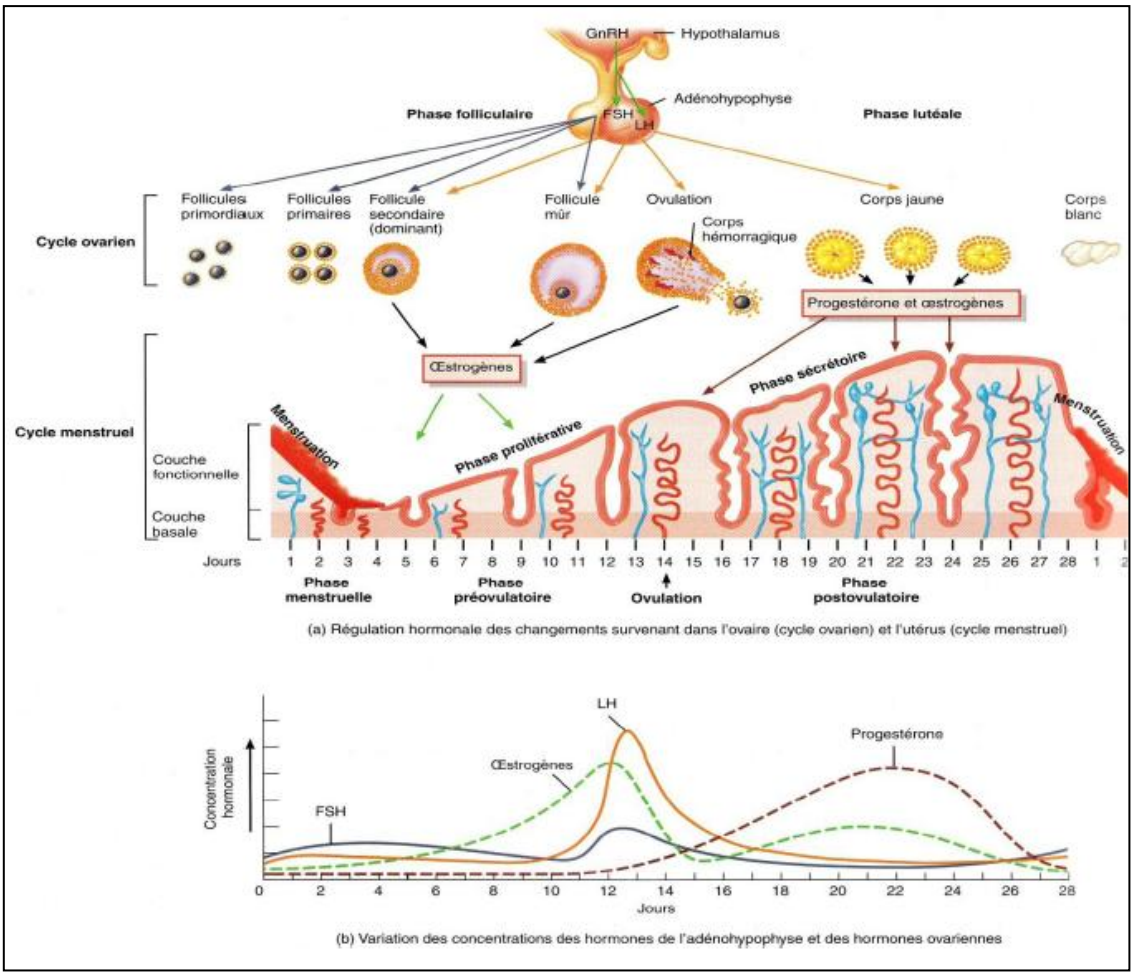


Figure 11: Relation entre modifications ovariennes, utérines et hormonales spécifiques **(Pocock et Richards, 2004).**

Le cycle de reproduction chez la femme est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadotrope. La gonadolibérine (GnRH) sécrétée par l'hypothalamus est déversée dans l'hypophyse où elle stimule la sécrétion et synthèse des gonadotrophines LH et FSH qui agit sur le développement ovarien et utérin, cette sécrétion de GnRH ou LH/FSH est régulée par des rétroactions positives ou négatives par les œstrogènes et progestérones sécrétés par les follicules ovariens. **(Pocock et Richards, 2004)**

Selon **Charles *et al.* (1998)** durant la phase folliculaire, la GnRH est sécrétée d'une façon pulsatile ce qui stimule la sécrétion de FSH au niveau hypophysaire avec des concentrations faibles qui agit au niveau ovarien et permet aux follicules recrutés d'entamer la folliculogenèse au niveau utérin, le début de la folliculogenèse est liée à la fin des

menstruations. Les cellules folliculaires des follicules primaires et secondaires commencent la sécrétion des œstrogènes qui exerce un rétrocontrôle positif sur la sécrétion de la FSH qui permet un bon développement folliculaire et donc accélération de sécrétion d'œstrogènes qui agissent sur le renouvellement de la couche fonctionnelle au niveau utérin. Ainsi l'augmentation du taux des œstrogènes induit à l'augmentation de la concentration de la LH secrétée par l'hypophyse (figure 11).

Au 14ème jour, le taux élevé d'œstrogène induit l'apparition d'un pic de LH **(Constanzo, 1998)**, cette décharge en LH permet l'ovulation, l'ovule passe dans les trompes et y'a apparition du corps hémorragique qui devient corps jaune (figure 11).

Après l'ovulation, le taux d'œstrogène diminue, la concentration de FSH diminue alors que la progestérone augmente car elle est sécrétée en grande quantité par le corps jaune sous l'effet de la LH. La progestérone durant cette phase joue un rôle important au niveau utérin où elle favorise la réapparition de beaucoup de vaisseaux sanguins et un bon développement de cellules lutéales qui induit et rend la couche bien épaisse et bien vascularisée. A partir du 14ème jour après l'ovulation si il y'a pas eu fécondation de l'ovule et mise en place d'un zygote, le corps jaune devient blanc et meurt, chute des taux de progestérone et donc nécrose de la couche fonctionnelle utérine et réapparition des menstruations (figure 11) **(Mayer, 1995).**

2.2. Cycle ovarien

Le cycle ovarien dure en moyenne 28 jours, mais cette durée est variable d'une femme à l'autre et même entre les cycles, chez certaines femmes. Pendant la première moitie du cycle, 1e follicule produit un ovule mature prêt pour l'ovulation au milieu du cycle. Durant la seconde partie de se cycle, le corps jaune prépare le tractus génital en vue de la grossesse en cas ou la fécondation aurait lieu **(Sherwood, 2000).**

Ainsi, chaque cycle est divisé en trois phases, phase folliculaire ou pré ovulatoire, l'ovulation puis, la phase lutéale ou post ovulatoire **(Ladewig *et al*, 2010).**

2.2.1. Phase folliculaire

C'est la période au cours de laquelle se réalisent la croissance et le développement des follicules **(Mauvais-Jarvais et Sitruk-ware, 1998).** Durant cette phase deux phénomènes intimement intriqués se déroulent : ovogenèse et folliculogenèse, qui ont pour but d'assurer la production des gamètes femelles au niveau des ovaires **(Encha-Razavi *et al.*, 2008).**

La maturation folliculaire se déroule au cours de la première moitié du cycle ovarien durant laquelle le follicule primordial devient un follicule primaire. Ce dernier passe au stade de follicule secondaire puis tertiaire et enfin en follicule mûr qui est le follicule de De Graaf **(Nguyen, 2005).**

2.2.2. Ovulation

L'ovulation correspond à la rupture d'un follicule de De Graff au 14éme jour, libérant ainsi un ovocyte de 2ème ordre entouré de la corona radiata et d'un petit amas de cellules de cumulus Oophorus **(Tortora et Derrickson, 2009).**

Durant cette période, la méiose ovocytaire reprend, permettant à l'ovocyte I bloqué en prophase de première division méiotique d'évoluer en ovocyte II bloqué en métaphase de deuxième division méiotique (ovule fécondable) **(Merviel *et al.*, 2011).**

L'ovocyte I subit, après l'ovulation, une phase de maturation qui aboutit à la formation d'un ovocyte mature ou ovocyte II contenant la moitié du matériel chromosomique humain, de 23 chromosomes **(Lamazou et Salama, 2007).**

L'ovulation est le résultat d'une forte élévation des gonadotrophines LH et FSH dans le sang. Cette décharge ovulante est en rapport avec une augmentation de la concentration d'œstrogènes qui stimule l'hypothalamus, qui à son tour libère une plus grande quantité de GnRH. Cette forte concentration, incite aussi directement les cellules gonadotropes de l'adénohypophyse à sécréter la LH. La GnRH favorise la libération de FSH et d'une plus grande quantité de LH, par l'adénohypophyse. L'afflux brusque de LH provoque la rupture du follicule ovarique mure (de De Graff) et l'expulsion d'un ovocyte de deuxième ordre après le pic de LH (figure 12) **(Marieb et Hoehn, 2010).**

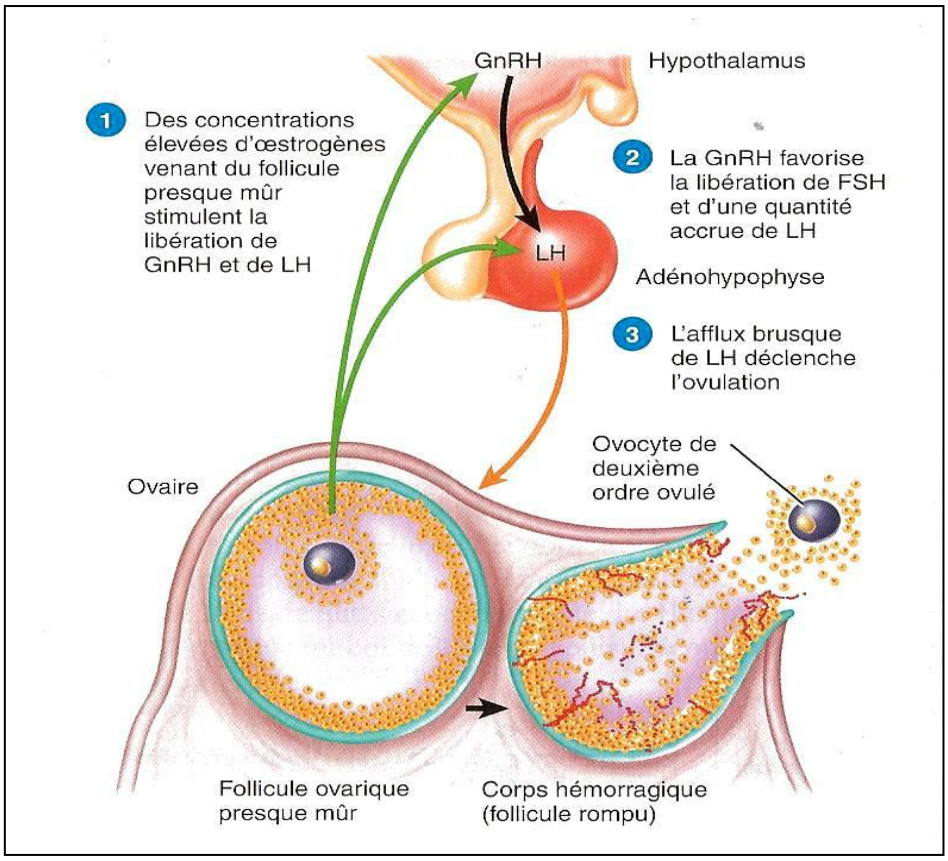


Figure 12: Mécanisme hormonal de l'ovulation **(Tortora et Derrickson, 2007).**

2.2.3. Phase lutéale

La phase lutéale du cycle de reproduction chez la femme constitue la période entre l'ovulation et le début de la prochaine menstruation ; elle dure 14 jours et s'étend des jours 15 à 28, d'un cycle de 28 jours **(Marieb et Hoehn, 2010).**

Après l'ovulation, le follicule rompu qui demeure dans l'ovaire subit une transformation rapide **(Pocock et Richards, 2004).** Il s'affaisse et l'antrum se remplit de sang coagulé, qui finit par se résorber. Les cellules granuleuses augmentent de volume et, avec les cellules de la thèque, elles composent une nouvelle glande endocrine bien particulière, le corps jaune (**Marieb, 2005**).

Lorsque la fécondation ne se produit pas, le corps jaune dégénère et devient le corpus albicans ou corps blanc **(Marieb et Hoehn, 2010).** Et son activité sécrétrice diminue. Cette diminution des taux d'œstrogène et progestérone lève l'inhibition de la sécrétion de la FSH et LH induisant à l'entrée dans un nouveau cycle ovarien **(Tortora et Derrickson, 2009).**

2.3. Modification de la paroi utérine au cours du cycle menstruel (utérin)

Selon **Brooker (2001)**, le cycle utérin est la modification de la muqueuse utérine sous l'effet des hormones sécrétées par l'ovaire, il a lieu au même temps que le cycle ovarien et se répète environ tous les 28 jours de la puberté à la ménopause, sauf pendant la grossesse.

Le cycle utérin comporte trois phases : les menstruations, la phase de prolifération et la phase sécrétoire (ou progestative) :

2.3.1. Phase menstruelle (Jour 1 à 5)

Au cours de cette phase, également appelée menstruation, il y a desquamation de la couche superficielle de l'endomètre provoquée par une chute des taux circulants d'œstradiol et de progestérone **(Tortora et Grabowski, 2002).** Il en résulte l'écoulement hors de la cavité utérine d'un liquide sanglant incoagulable dont la composition diffère de celle du sang veineux total. Il est constitué d'éléments figurés du sang, de nombreux leucocytes et histiocytes, d'amas plaquettaire, de liquide extracellulaire et de petits fragments d'endomètre **(Merviel *et al.*, 2011)**.

2.3.2. Phase proliférative (Jour 6 à 14)

Au cours de cette phase et au niveau de la muqueuse utérine, les cellules stromales subissent de nombreuses mitoses et l'épithélium superficiel étend sa surface (**Rihaoui *et al.*, 2007**), l'endomètre se reconstruit, sa couche basale génère une nouvelle couche fonctionnelle sous l'influence du taux accru d'œstrogène. L'endomètre redevient épais et bien vascularisé, un certain nombre de cellules épithéliales deviennent ciliées et les glandes du stroma endométrial s'allongent **(Tortora et Grabowski, 2002).**

Un liquide aqueux facilitant la progression des gamètes est sécrété. L'activité contractile du myomètre utérin, qui est un muscle lisse, est stimulée par les œstrogènes et favorise également l'ascension des spermatozoïdes (**Franchin et Ayoubi, 2009**).

2.3.3. Phase sécrétoire (Jour 15 à 28)

Pendant cette phase, la structure de la muqueuse sera complétée par des glandes et des nutriments (glycogène) pour pouvoir être prêt à accueillir l'ovule fécondé. Le début de la phase de sécrétion sera déclenché par l'ovulation aux environs du 14ème jour du cycle **(Schaffler et Schmidt, 2002).**

Les glandes endométriales commencent à sécréter un liquide épais, riche en glycogène, aminoacides et glycoprotéines. Le pic de sécrétion de progestérone au 21ème jour du cycle correspond à la date d'implantation d'un éventuel blastocyste en cas de fécondation.

Cette période est appelée « fenêtre d'implantation » et correspond au court moment où l'implantation est possible **(Bergeron, 2000)**.

En cas d'absence de fécondation de l'ovule après ovulation, le corps jaune régresse et ajuste sa production de progestérone. En conséquence, la vascularisation de la couche fonctionnelle de l'endomètre diminue fortement, ce qui entraîne finalement sa desquamation. Des contractions utérines qui peuvent être réellement douloureuses facilitent l'expulsion de la muqueuse morte hors de la cavité utérine (1er jour du nouveau cycle) (figure 13) **(Catala, 2000 ; Merger *et al.* 2001).**

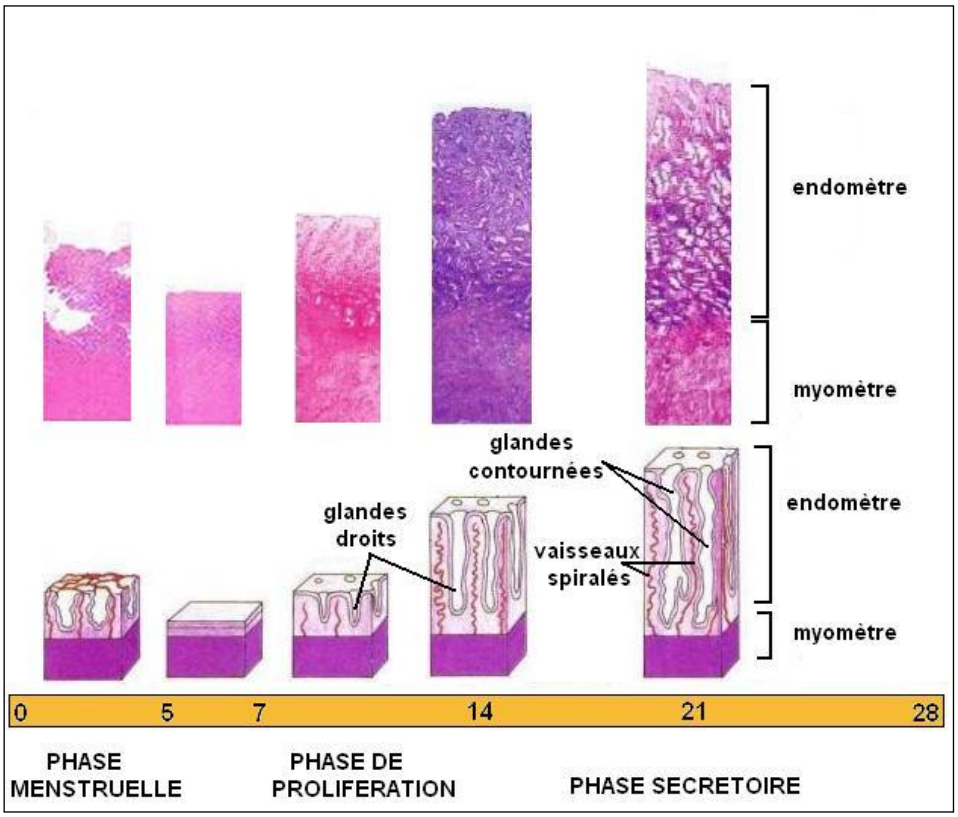


Figure 13: Modifications de l'endomètre au cours du cycle menstruel **(Konopra, 2015).**

2.4. Modifications du vagin au cours du cycle menstruel

La modification cyclique touche à la fois l'épithélium et les sécrétions vaginales qui sont sous la dépendance des fluctuations hormonales pendant le cycle ovarien. Ces modifications sont observables au microscope grâce à la pratique des frottis vaginaux.

Pendant la phase folliculaire, les cellules dites basophiles diminuent progressivement pour laisser la place à un autre type cellulaire, c'est les cellules éosinophiles.

Après l'ovulation, le phénomène s'inverse, les cellules éosinophiles cèdent petit à petit la place aux cellules basophiles **(Nguyen, 2005).**

La sécrétion vaginale est formée surtout d'un enduit blanc crémeux tapissant la paroi vaginale. Pendant la phase folliculaire l'épithélium vaginal est riche en glycogène qui est transformé en acide lactique responsable de l'acidité vaginale par le bacille de Doderlein **(Welsch, 2004).**

2.4.1. Cycle de la glaire cervicale

La glaire cervicale est élaborée par le col de l'utérus, elle est formée de filaments disposés en réseaux (mailles), baignant dans une phase liquide, elle subit des modifications au cours du cycle menstruel sous l'effet des stéroïdes.

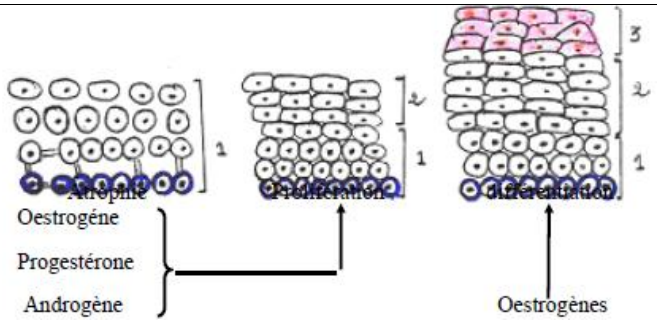
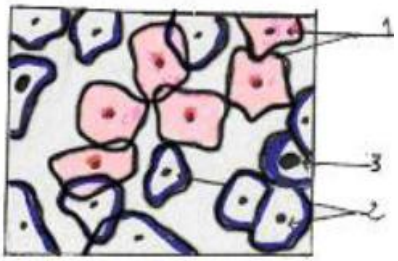
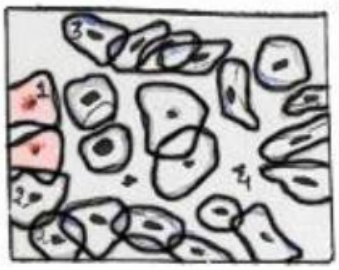
Au début de la phase folliculaire, la glaire cervicale est légèrement neutre ou acide, épaisse et collante, mais les œstrogènes la rendent en fin de cette phase, basique, claire et cristalline. Elle forme des canaux facilitant le passage des spermatozoïdes jusqu'à l'utérus.

Lors de la phase lutéale, la progestérone accrue redonne également à la glaire cervicale sa consistance visqueuse et formera ainsi un bouchon muqueux qui empêche l'entrée des spermatozoïdes et fait de l'utérus un endroit plus intime pour l'embryon qui commence à s y implanter **(Porcu, 2005).**

2.4.2. Effets spécifiques des hormones au niveau du col utérin

Au cours du cycle, on observe des modifications cytologiques des cellules desquamées, schématisées sur le tableau suivant :

Tableau 1: Effets spécifiques des différentes hormones sur l'épithélium malpighien **(Gompel, 1982).**

1- Cellules basales et parabasales 2- Cellules intermédiaires 3- Cellules superficielles	
Post menstruel (5ème jour du cycle normal) 1- Cellule superficielle acidophile 2- Cellule superficielle basophile 3- Cellule intermédiaire	
Ovulation (14ème jour) Effet de l'œstrogène : cellules superficielles bien étalées ; même proportion de cellules basophiles	
Phase lutéale (21ème jour) 1- Cellule superficielle acidophile 2- Cellules superficielle basophile 3- Cellule intermédiaire 4- Polynucléaires	
Phase prémenstruelle (28ème jour) Effet de la progestérone : nombreuses cellules basophiles, en placards, plissées, naviculaire	

Chapitre II

Cancer du col de l’utérus

1. Définition du cancer du col utérin

Le cancer du col de l'utérus commence par une dysplasie cervicale, c'est à-dire un changement dans la forme, la croissance et le nombre des cellules cervicales. Les cellules peuvent soit redevenir normales, soit évoluer vers un cancer **(TORTORA et DERRICKSON, 2007).**

Dans la très grande majorité des cas c'est le papillomavirus humain ou HPV, un virus qui se transmet par voie sexuelle, qui est à l'origine de la maladie, très fréquent, ce virus disparait la plupart du temps naturellement. Parfois, il persiste au niveau de la muqueuse du col de l'utérus et avec le temps il peut en modifier les cellules créant des lésions dites précancéreuses. Ces lésions peuvent disparaitre spontanément, persister ou évoluer progressivement d'abord vers une forme précoce de cancer appelée cancer in situ, puis vers une forme plus avancée appelée cancer invasif **(Baldauf., 2006).**

2. Epidémiologie

Dans le monde, chaque année environ 47000 femmes développent un cancer du col de l'utérus et près de la moitié d'entre elles en meurent. Le cancer du col de l'utérus se situe au second rang des cancers de la femme en termes d'incidence après le cancer du sein **(Curado *et al.*, 2007).**

Il a été bien démontré que le papillomavirus humain (HPV) joue un rôle primordial dans le développement des lésions intra-épithéliales et des cancers génitaux, notamment au niveau du vagin, de la vulve mais surtout au niveau du col utérin **(Walker *et al.*, 2002).**

Avec 300 cas recensés par an, l'Algérie est classée au 7éme rang selon les données d'incidence dans le monde par la prévalence du cancer du col. Le manque de prévention et un dépistage trop tardif fait sans cesse augmenter ce chiffre **(Boumazza, 2012).** Selon l'institut national de la santé publique (INSP) en 2010, l'Algérie a recensé 12,5% des cancers féminins et une incidence brute de 8,7 pour 100 000 femmes**.** La majorité des femmes algériennes diagnostiquent leurs cancers à un stade très avancé de la maladie ce qui diminue le taux de survie de 80% **(Khenchouche, 2014).**

Le dépistage des anomalies cytologiques par les frottis cervico-utérin a permis, au cours des 30 dernières années, une réduction de l'incidence de ce cancer de près de 3 % par an (**Brun et Riethmuller, 2007).**

3. Types de cancer du col de l'utérus et lésions précancéreuses

3.1. Les types de cancer du col de l'utérus

Histologiquement, il existe trois types de cancer du col de l'utérus : les carcinomes épidermoïdes qui représentent 80 à 90 % des lésions invasions, les adénocarcinomes retrouvés dans 10 à 15 % des cas et des tumeurs encore plus rares tel que les sarcomes et les mélanomes **(Morice *et al.*, 2005).**

3.1.1. Le carcinome épidermoïde

Il est développé dans l'exocol à partir des cellules épidermoïdes normalement présentes sur l'exocol (carcinome épidermoïde orthoplasique) et surtout à partir de la zone de jonction et dans l'endocol, après changement de la muqueuse glandulaire en muqueuse épidermoïdes (carcinome épidermoïde métaphasique**) (Boubli *et al.*, 2005).** On distingue :

3.1.1.1. Le carcinome in situ

Dans le carcinome in situ, il y a une prolifération de cellules épithéliales sans masse tumorale apparente, sans franchissement de la membrane basale. Le carcinome in situ s'oppose au carcinome invasif dont les cellules envahissent le tissu conjonctif.

A l'examen histologique, ce carcinome peut être détecté par l'existence de signe cytologique de malignité touchant toutes les couches cellulaires de l'épithélium et à l'origine d'une discontinuité nette entre l'épithélium tumoral et l'épithélium normal, il s'agit d'une forte densité cellulaire, une basophilie cytoplasmique et une augmentation du rapport nucléocytoplasmique **(Stevens *et al.*, 2004).**

3.1.1.2. Le carcinome micro-invasif

Dans le carcinome micro-invasif il existe une rupture de la membrane basale et une invasion du stroma par les cellules malignes, le potentiel métastasique de la lésion est encore limité.

3.1.1.3. Le carcinome invasif

Macroscopiquement les cancers invasifs sont, endophytiques ou ulcérant. Ils sont classés de façon classique en trois grades selon le degré de différenciation lié à la kératinisation, au pléiomorphisme nucléaire et à l'activité mitotique **(Baldauf., 2006)** ce type comprenant :

- Le carcinome épidermoïde invasif kératinisant (bien différenciée)
- Le carcinome invasif non kératinisant à grandes cellules (moyennement différencié)
- Le carcinome invasif basaloïde non kératinisant à petites cellules

3.1.2. Les adénocarcinomes

Ils se développent à partir des cellules épithéliales du canal endocervical et des glandes. Ces adénocarcinomes se développent dans l'endocol à partir des cellules normalement présentes (carcinomes orthoplasique) dans les revêtements épithéliaux et dans les glandes.

3.1.2.1. Adénocarcinome « in situ »

Il présente le précurseur immédiat de l'adénocarcinome infiltrant, caractérisé par une exfoliation de cellules malignes allongées ou cylindriques hyper chromatiques. Ces cellules pouvant être ciliées, sont isolées ou regroupées en petit amas empilé de manière pseudo stratifiée. Les nucléoles sont proéminents et assez nombreux, alors que le cytoplasme présente des vacilles ou du mucus **(Bouhadef *et al.*, 2005).**

3.1.2.2. Adénocarcinome invasif

C'est un carcinome développé à partir des glandes endocervicales après rupture de la membrane basale des glandes et les plans musculaires sous-muqueux **(Boubli *et al.*, 2005).**
Ces adénocarcinomes sont classés selon leurs degrés de différenciation en trois catégories :

- L'adénocarcinome bien différencié
- L'adénocarcinome bien différencié à mucus
- L'adénocarcinome peu différencie

3.1.3. Les sarcomes et les mélanomes

Les sarcomes du col utérin sont des tumeurs rares, représentant moins de 3% des tumeurs malignes du tractus génital féminin. Il s'agit d'un groupe de tumeurs, comprenant différents sous-types histologiques avec des tumeurs pouvant être d'origine conjonctive pure, comme les léiomyosarcomes et les sarcomes du stroma endométrial (ESS),ou associer une composante conjonctive à une composante épithéliale, les tumeurs mixtes mésenchymateuses et épithéliales (carcino sarcomes).Alors que le mélanome malin primitif du col utérin est une variété histologique très rare de tumeur cervicale **(Collin., 2004).**

3.2. Les lésions précancéreuses

Une néoplasie du col de l'utérus se développe dans le temps à partir de lésions préexistantes plus ou moins graves. L'étape finale de cette progression est le cancer du col **(Traoré, 2004).**

3.2.1. Les dystrophies

La dystrophie est un déséquilibre des constituants de l'épithélium

3.2.1.1. Les leucoplasies

Elles traduisent une perturbation de la maturation cellulaire. Elles peuvent être le témoin d'une irritation chronique.

3.2.1.2. L'ectropion

C'est le débordement de l'épithélium cylindrique glandulaire de plus de 5 mm en périphérie de l'orifice externe anatomique. Selon, **Traoré (2004)**, Il peut être congénital, mais généralement acquis :

- Soit progressivement sous l'influence des œstrogènes,
- Soit brutalement à la suite d'un accouchement.

3.2.2. Les dysplasies

La dysplasie est une lésion acquise résultant d'une anomalie de maturation d'un tissu en génération rapide. C'est un bouleversement de l'architecture et de maturation des différentes couches de l'épithélium malpighien. Les lésions intraépithéliales se limitent à l'épithélium de l'endocol ; lorsque l'envahissement survient, les cellules néoplasiques pénètrent dans la membrane sous-jacente où elles se propagent très largement **(Teguete, 2002).**

Il existe deux types de dysplasies, la dysplasie cervicale de bas grade qui est généralement temporaire et disparait avec le temps et qui dans certain cas évolue en dysplasie de haut grade, cette dernière quant à elle est observée suite à la progression d'une dysplasie de bas grade ou dans certains cas directement depuis une infection à HPV.

Il n'est pas inhabituel que l'infection à HPV entraîne une dysplasie de bas grade, après plusieurs mois, voir plusieurs années d'infection**.**

4. Classifications cytopathologiques du CCU

Les lésions précancéreuses sont appelées soit dysplasies (légères, moyennes ou sévères) selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), soit néoplasies cervicales intra épithéliales selon celle de Richart (CIN pour cervical intraepithelial neoplasia). Mais c'est finalement la classification de Bethesda qui sert de référence d'après les recommandations de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) suite à l'abandon de la classification de Papanicolaou **(Solomon *et al.*, 2002).**

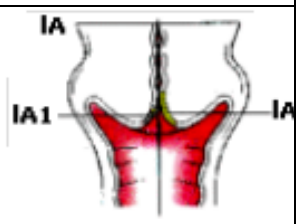
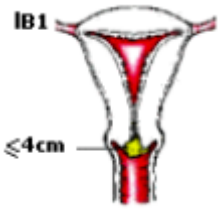
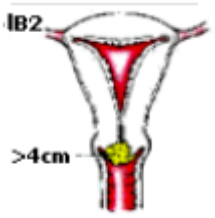
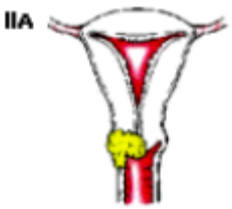
Tableau 2 : Classification des dysplasies **(Vanspranghels, 2016).**

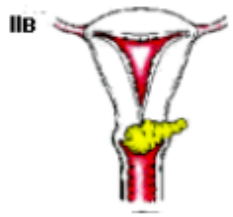
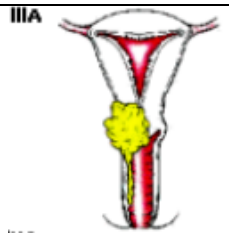
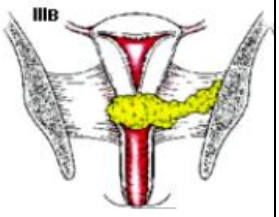
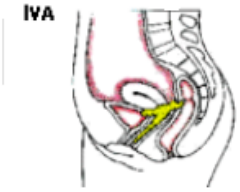
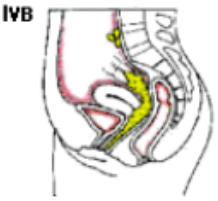
Richard	Condylome	CIN1	CIN2	CIN3	
OMS	Dysplasie légère		⇨ Dysplasie modérée	⇨ Dysplasie sévère	Carcinome in situ
Bethesda	Lésions intra épithéliales de bas grade		Lésions intra épithéliales de haut grade		

5. Stades du cancer du col utérin (Classification de FIGO 2018)

Les cancers du col utérin progressent généralement vers le bas (col de l'utérus et vagin), vers le haut (corps utérin) et latéralement vers les tissus qui entourent l'utérus. La propagation se fait aussi par les vaisseaux sanguines et lymphatiques, l'atteinte des organes de voisinage (vessie et rectum) est beaucoup plus tardive, la classification **FIGO** repose sur les données des examens. **(Lanz., 2010).**

Tableau 3 : Différents stades du cancer du col utérin **(Sadok, 2004).**

<table>
<tr><td colspan="4">Stade 0
C'est le stade de la maladie précancéreuse, des petites lésions limitées à l'épithélium du col utérin ou carcinomes in situ ou encore néoplasies cervicales intra épithéliales (CIN).
Les CIN de grade 1 à 3 sont caractérisés selon que la lésion est limitée à la couche basale de l'épithélium de surface du col utérin (CIN1), atteint la couche médiane (CIN2) ou s'étend à la couche supérieure (CIN3).</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Stade I
Strictement limité au col utérin, le diagnostic à la fois des stades IA1 et IA2 doit être fait à partir de l'examen microscopique d'un prélèvement tissulaire, de préférence un cône qui englobe la lésion entière.</td><td rowspan="2">Stade I A
L'invasion est limitée à l'invasion stromale mesurée en dépassant 5 mm en profondeur et 7 mm en largeur.</td><td>Stade I A1
L'invasion mesurée dans le stroma ne dépasse pas 3 mm en profondeur et 7 mm en largeur.</td><td rowspan="2">
</td></tr>
<tr><td>Stade I A2
L'invasion est comprise entre 3-5 mm en profondeur et ne dépasse pas 7 mm en largeur.</td></tr>
<tr><td>Stade I B
Invasion superficielle</td><td>Stade I B1
Lésions clinique de taille ne dépassant pas 4cm.</td><td>
</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>Stade I B2
Lésions clinique de taille supérieure à 4cm.</td><td>
</td></tr>
<tr><td>Stade II
S'étend au-delà du col sans atteinte de parois pelviennes, il affecte le vagin mais pas</td><td colspan="2">Stade II A
L'invasion touche les deux tiers supérieurs du vagin.</td><td>
</td></tr>
</table>

au-delà de ses deux tiers supérieurs.	**Stade II B** La paroi pelvienne n'est pas touchée.	
Stade III S'étend à la paroi pelvienne, la tumeur touche le tiers inférieur du vagin.	**Stade III A** Pas d'extension à la paroi pelvienne mais atteinte du tiers inférieur du vagin.	
	Stade III B Extension à la paroi pelvienne, hydronéphrose ou rien muet.	
Stade IV S'étend au-delà du petit bassin, envahit la muqueuse de la vessie ou du rectum.	**Stade IV A** Extension de la tumeur aux organes pelviens adjacents.	
	Stade IV B Extension de la tumeur aux organes.	

6. Causes et facteurs de risque

Les taux des cancers du col sont bien élevés dans les pays en développement que dans les pays plus développés, cela est dû au manque de stratégies de dépistage et de traitements efficaces. Néanmoins, le HPV a été décrit comme étant la cause étiopathogénique nécessaire mais non suffisante pour l'apparition du cancer du col dans plus de 99%des cas.

Cependant, il existe d'autres facteurs qui agissent en même temps que le HPV et qui peuvent provoquer la maladie. Parmi ces facteurs, on a les concomitants ou cofacteurs (nombre de grossesse), l'utilisation de contraceptifs oraux, le tabac, l'immunodépression, les infections sexuellement transmissibles et une mauvaise alimentation **(Walboomers *et al.*, 1999 ; Ashford et Collymore, 2005 ; Khenchouche, 2014).**

6.1. Facteurs infectieux

Vers le début des années 1980, le professeur Zur Hausen identifie l'association entre certains papillomavirus humains et le cancer du col de l'utérus : les HPV sont aujourd'hui reconnus comme la cause majeure du cancer du col **(Boushart, 2010).**

6.1.1. Papillomavirus Humain (HPV)

Plus d'une centaine d'HPV ont été identifiés dont environ 40% sont propres aux organes génitaux mâles et femelles **(De Villers ; Von ranst *et al.*, 1997).**

Il est démontré que les femmes qui ont acquis des Papillomavirus à risque (HPV 16 et HPV 18) ont un risque accru de développement de néoplasies cervicaux **(Aubin, 2003).**

L'infection à HPV est relativement fréquente dans la population générale, et on estime qu'environ sept femmes sur dix ont été exposées au moins une fois durant leur vie. On admet que sans intervention, une femme sur cinq exposée aux HPV peut développer un cancer du col **(Boulanger et Goudry, 1996).**

6.1.1.1. Mode de transmission

Selon **Coissard (2005)**, les papillomavirus sont épithéliotropes stricts et sont capables d'infecter soit les épithéliums cutanés ou muqueux. Aussi, ils infectent les tissus de plusieurs manières : soit en infectant les cellules basales de l'épithélium malpighien pluristratifié de l'exocol, en profitant d'une brèche dans l'épithélium (microfissures et blessures), soit en infectant l'endocol ou des cellules cuboïdes de la jonction squamo-cylindrique **(Herfs *et al.*, 2012 ; Schiffman *et al.*, 2016).**

Il y'a 2 types de transmission du virus, sexuelle ou horizontale (non sexuelle).

6.1.1.1.1. Transmission sexuelle

Les HPV sont placés parmi les trois plus fréquentes infections sexuellement transmissibles (IST) avec l'Herpès génital et les infections à *Chlamydia trachomatis* **(Dahlström *et al.*, 2010)** et touchent 75 à 80% des personnes sexuellement actives **(Kjaer *et al.*,2001)**. En effet, la transmission sexuelle, des HPV se fait par contact direct et plus particulièrement par contact sexuel avec des revêtements cutanés ou muqueux **(Akom et Venne, 2002).**

6.1.1.1.2. Transmission horizontale de la mère à l'enfant

Lorsque la mère est porteuse de papillomavirus génitaux, la contamination lors du passage dans la filière génitale lors de l'accouchement est possible. La transmission anténatale à travers le placenta serait possible avant la délivrance **(Beby-Defaux *et al.*, 2011)**.

Après transmission, les HPV pénètrent dans les cellules souches de l'épithélium malpighien au niveau de la zone de transformation ou la zone pavimento-cylindrique du col utérin ou par des microlésions présentes au niveau du col utérin. 90% des lésions précancéreuses et cancéreuses du col utérin se développent dans la zone de jonction **(Greslin *et al.*, 1998).**

6.1.1.2. Organisation génomique

L'organisation génomique distingue trois régions génomiques (figure 14)

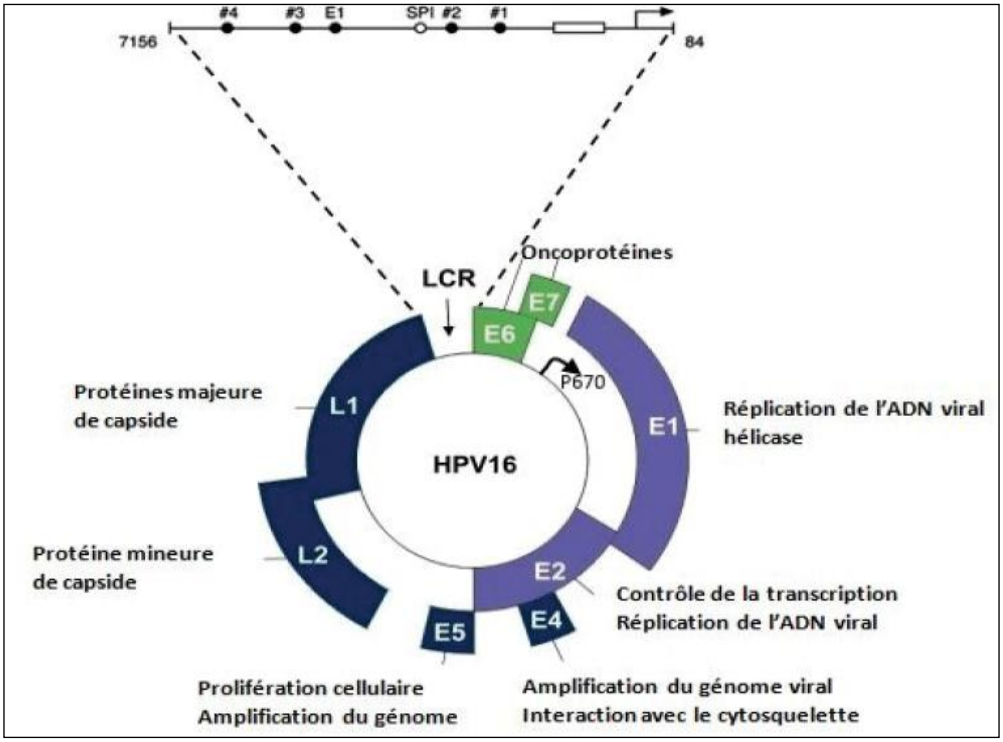


Figure 14 : Présentation schématique du génome circulaire d'HPV16

(Beaudin et Naspetti, 2015).

6.1.1.2.1. La région précoces « Early » ou E

Cette région code pour des protéines de régulation non structurales appelées E1, E2, E4, E5, E6 et E7 **(Villies *et al.*, 2004).** Les rôles de ces protéines sont indiqués dans le tableau :

Tableau 4 : Fonction des protéines virales des HPV **(Alain *et al.*, 2010).**

Protéine	Fonction
E1	Réplication virale et contrôle de la transcription des gènes
E2	Réplication virale et contrôle de la transcription des gènes E6 et E7, Elle joue un rôle essentiel dans la ségrégation des génomes viraux au cours de la division cellulaire
E4	Interaction avec le cytosquelette
E5	Stimulation de la prolifération cellulaire
E6/ E7	Prolifération, immortalisation des cellules infectées

6.1.1.2.2. La région tardive « Late » ou L

Cette région code pour les protéines structurales de la capside L1 et L2. Ces protéines forment la capside virale et facilitent l'empaquetage du génome viral et sa maturation **(Alain *et al.*, 2010).**

6.1.1.2.3. La région non codante ou upstream regulatory region (URR) ou long control region (LCR)

Au niveau de cette région se situe l'origine de la réplication virale ainsi que des promoteurs et des activateurs de la transcription des gènes viraux **(McBride, 2008)**, ainsi que des sites de liaison pour les protéines E1 et E2 **(Doorbar *et al.*, 2012)**.

6.1.1.3. Mécanismes oncogéniques du HPV

Plus de 99% des cancers du col de l'utérus sont associés à la présence de l'ADN d'HPV qui modifie génétiquement les cellules et il en résulte des lésions malignes. Ainsi l'HPV est un facteur étiologique principal du développement d'un cancer du col de l'utérus **(Bhatlaa *et al.*, 2008)** certains gènes de virulence de l'HPV interagissent avec les proto-oncogènes tels que la P53 et RB.

Les oncoprotéines E6 et E7, sont des protéines multifonctionnelles majeures des HPV à haut risque, elles induisent de nombreux changements au sein de la cellule hôte, qui possède des protéines suppresseur de la tumeur, la pRb avec une capacité de réguler la transition de la phase G1/S et la progression des cycles cellulaires en modulant l'activité de facteur de transcription E2F **(Boulade-Ladame, 2009)** et la P53 qui empêche la prolifération des cellules susceptibles de devenir cancéreuses.

La P53 entraine l'arrêt transitoire du cycle cellulaire en G1 et la mort des cellules par apoptose quand elle est active**.**

La E7 se lie et inactive la pRb, il s'en suit une libération des facteurs de transcription E2F (initialement séquestrés par pRb) (figure 15) **(Doorbar *et al.*, 2012)**. Cette dernière est activée de manière constitutive et le cycle cellulaire n'est plus soumis à un contrôle. La E6 quant à elle se lie à la P53 par l'intermédiaire d'un complexe E6-AP (E6 associated protein) et induit une ubiquitination et dégradation protéosomale de P53 **(Münger *et al.*, 2004 ; de Freitas *et al.*, 2014)**. E6 active aussi l'expression de hTERT (human Telomerase Reverse Transcriptase), la sous unité catalytique de la télomérase et conduit à l'immortalisation de cellules, étape clé de développement de tumeur **(Boulade-Ladame, 2009)**.

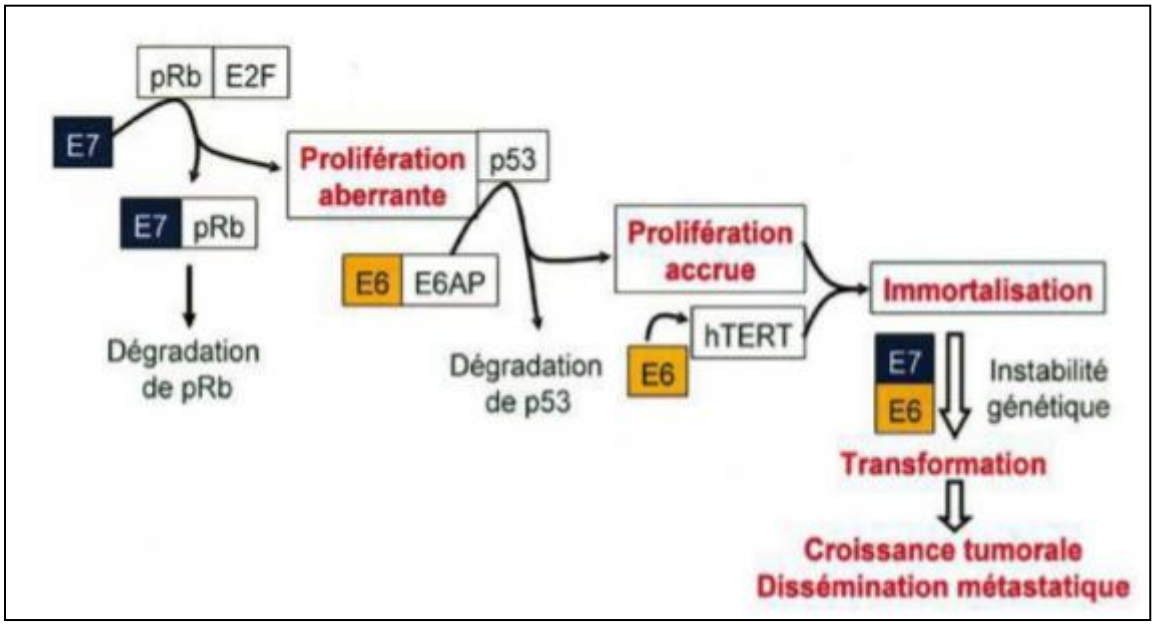


Figure 15 : Principales étapes de la carcinogenèse associée à E7 et E6 des HPV haut risque **(Mougin et al., 2008)**

A la faveur d'une microlésion, les particules virales infectieuses atteignent les cellules souches des couches basales de l'épithélium stratifié qui sont les seules capables de proliférer **(Schiffman *et al.*, 2007 ; Hennessy *et al.*, 2009)**.

Récemment, il a été proposé qu'une discrète population de cellules cuboïdes présentes au niveau de la zone de transformation du col de l'utérus soit les cellules cibles des HPV à l'origine du développement de lésions précancéreuses et de cancers **(Herfs *et al.*, 2012)**.

L'ensemble des événements du cycle viral des papillomavirus peut se présenter comme suit (figure 16) :

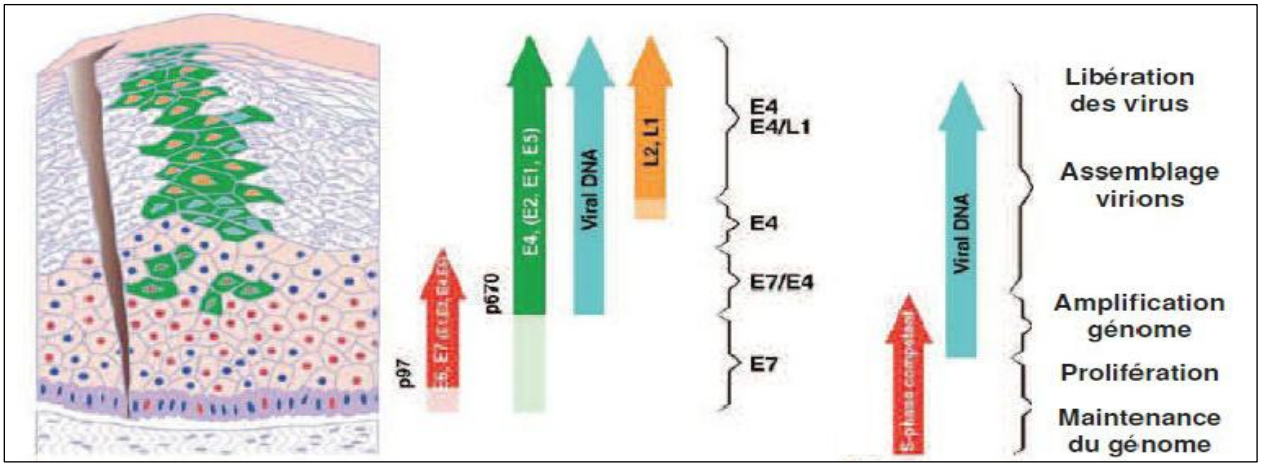


Figure 16 : Schéma représentant le cycle viral des papillomavirus **(Doorbar *et al.*, 2012).**

Bien que l'attention se soit portée progressivement sur le HPV, il semble que le virus herpes simplex a un rôle dans la genèse des lésions dysplasiques **(Boulanger JC., Goudry J., 1996).**

6.1.2. Virus Herpes Simplex 2 (HSV 2)

Le HSV 2 joue un rôle dans la genèse des lésions dysplasiques, ainsi, l'association d'HSV 2 et du HPV fait augmenter significativement le risque d'apparition du cancer du col utérin **(Hildesheim *et al.*, 1991 ; Boulanger et Goudry, 1996).**

6.1.3. Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)

Les femmes infectées par le VIH sont plus facilement infectées par des types de HPV à risque oncogénique élevé et risquent davantage de développer des lésions précancéreuses que les femmes séronégatives au VIH dans la même catégorie d'âge **(Charke et Chetty, 2002 ; De Sanjose et Palefsky, 2002 ; Gaffikin *et al.*, 2003).**

6.1.4. Chlamydia trachomatis

C'est un agent sexuellement transmissible très fréquent qui entraîne une cervicite et une métaplasie facilitant l'infection par HPV.

Une étude scandinave souligne que les femmes porteuses de ce germe ont un risque plus élevé de développer la maladie **(Carlos *et al.*, 2005 ; Keita *et al.*, 1994** ; **Koskela *et al.*, 2000).**

6.1.5. Cytomégalovirus

Ce virus est considéré comme cofacteur potentialisant le risque de développement de lésions précancéreuses **(Shiffman et Brinton. 1995 ; Mougin *et al.*, 2001).**

6.2. Facteurs sexuels et obstétricaux

6.2.1. Précocité des rapports sexuels

Selon **Sangare, (2003),** le risque du cancer du col utérin est multiplié par deux si les 1ers rapports sexuels ont lieu avant 18 ans**.**

L'activité sexuelle précoce est un facteur de risque important du fait que pendant la puberté, les tissus cervicaux subissent différents changements qui peuvent rendre cette région plus vulnérable aux lésions **(Brown et Garber, 1990 ; Ciraru *et al.*, 1999).**

6.2.2. Partenaires sexuels multiples

En plus de la précocité des rapports sexuels, les partenaires multiples (plus de 4), les femmes dont le mari a été marié plusieurs fois ou ayant des relations sexuelles extraconjugales, atteint du cancer du pénis ou dont la première épouse est atteinte du cancer du col, constituent des cofacteurs associés au développement du cancer du col de l'utérus (**Lansac et lecompte, 1994 ; Castel *et al.*, 2002 ; Sangare, 2007).**

6.2.3. Multiparité

La parité est liée à la progression de l'infection à HPV qui est plus important chez les femmes multipares qui augmente avec le nombre de grossesses.

En effet, les femmes ayant accouché d'un grand nombre d'enfants montrent une augmentation du risque.

De même, le jeune âge lors de la première grossesse, 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 accrue aux lésion précancéreuses **(Fossat, 2004 ; Hinkula *et al.*, 2004 ; Sangare, 2007).**

6.3. Facteurs environnementaux

6.3.1. Contraceptifs oraux

L'usage de l'hormonothérapie contraceptive induit le développement du cancer du col utérin chez les femmes HPV positive et ce risque augmente avec la durée d'utilisation et diminue après l'arrêt du contraceptif.

En effet, l'augmentation du développement du cancer du col est de 10% pour une utilisation de moins de 5 ans de contraceptifs, de 60% pour une utilisation de 5-9 ans et de 100% pour une utilisation de 10 ans ou plus.

En outre, il a été démontré que l'utilisation à long terme de contraceptifs oraux pourrait augmenter le risque de cancer du col utérin jusqu'à quatre fois chez les femmes ayant une infection à HPV.

D'autre part, les femmes sous contraception orale utilisent moins les protections mécaniques qui constituent une barrière vis-à-vis des facteurs cancérogéniques potentiels ce qui augmente le risque de contamination par l'HPV.

En cas de frottis anormal, il n'est pas recommandé d'interrompre la contraception orale. **(Monero *et al.*, 2002 ; Bunoz et Bosch, 2003 ; Lanz, 2010 ; Luhna *et al.*, 2013).**

6.3.2. Tabagisme

Des études montrent que fumer est un cofacteur environnemental qui peut affecter le risque du cancer du col et que les fumeurs ont un risque deux fois plus élevé que celui de non-fumeurs.

De plus, le nombre de cigarettes fumées par jour est corrélé à la sévérité de la maladie et les femmes qui fument plus de 10 cigarettes par jour ont plus de risque de lésions cervicales intra épithéliales de haut grade **(Spuhler, 1993 ; Ciraru *et al.*, 1999 ; Hildesheim *et al.*, 2001).**

Cependant, le tabac empêche la guérison des lésions précancéreuses, diminue la réponse immunitaire en augmentant les risques d'infections persistantes et permet ainsi l'évolution vers le cancer. Cet effet est dû aux dérivés des composants du tabac qui se distribuent dans les liquides corporels, la nicotine concentrée dans le mucus cervical et la cotinine qui se trouve dans ce mucus même chez les femmes non fumeuses qui peuvent être victime du tabagisme passif **(Thiry *et al.*, 2001 ; Delvenne *et al.*,2003 ; Fossat, 2004 ; Zeng *et al.*, 2012).**

6.4. Facteurs socioéconomiques

Il existe des facteurs qui peuvent rendre les femmes plus vulnérables aux maladies y compris celles qu'on peut prévenir comme le cancer du col utérin, parmi ces facteurs on a le bas niveau socioéconomique, l'hygiène défectueuse, l'absence du comportement préventifs et

la connaissance limitée des problèmes de santé **(Dos Santos et Beral, 1997 ; Blumenthal *et al.*, 2000 ; Munoz et Bosch, 2003 ; Fossat, 2004).**

6.5. Facteurs diététiques

Des études ont souligné que les fruits et les légumes riches en vitamine C auraient un effet protecteur et favoriseraient la régression des lésions de bas grade et que les facteurs alimentaires peuvent jouer un rôle dans l'immunité du col de l'utérus. En revanche, la carence en vitamine A et la consommation des boissons alcoolisés, de végétaux crucifères et de graisses saturées favoriserait le développement des lésions intra épithéliales **(Patishman et Brinton, 1996 ; Ciraru *et al.*, 1999 ; Fossat, 2004 ; Monsonego, 2006).**

6.6. Facteurs endogènes

Certains facteurs génétiques, la qualité de la réponse immunitaire, les hormones endogènes de la patiente infectée par HPV, ont un rôle à jouer dans la survenue du cancer du col **(Khenchouche, 2014).**

6.6.1. Facteur génétique

Il s'agit de facteurs endogènes propres à chaque individu, beaucoup de gènes ont été à ce jour mis en évidence à l'étiologie du cancer du col de l'utérus (CCU). Nous citerons les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité humain (CMH) codant pour les protéines présentatrices d'antigène de surface, le système HLA (humane leucocyte antigène). Certaines combinaisons alléliques particulières seraient associées à une augmentation de risque du cancer du col utérin **(Duport, 2007),** ceci étant dû à une présentation moins efficace des peptides antigéniques aux lymphocytes T et donc à une réponse immunitaire moindre **(Duport, 2008).**

6.6.2. Immunodépression

La perturbation des défenses immunitaires locale et générale est considérée comme l'un des cofacteurs endogènes majeurs impliqués dans la carcinogenèse cervicale **(Kajaer *et al.*, 2001).**

Les femmes immunodéprimées sont plus susceptibles à développer des lésions dysplasiques, car le risque d'infection virale est 17 fois plus élevé que dans le restant de la population. En conséquence une surveillance cytologique régulière est indispensable, ceci est notamment observé chez les patientes VIH positives les transplantés rénales et les dialysées, dans ces cas, l'évolution du cancer invasif du col utérin est plus rapide **(Ciraru *et al.*, 1999 ; Denny *et al.*, 2012).**

Les patients avec un SI défaillant, que ce soit de manière iatrogénique, viral avec le VIH ou génétique, ont un risque accru de développer des cancers associes aux HPV **(Denny *et al.*, 2012 ; Wieland *et al.*, 2014 ; Dotta *et al.*, 2011)**.

Le cycle viral étant de plusieurs semaines, les HPV ont développés des stratégies pour échapper à la détection de l'infection et a la mise en place d'une réponse immunitaire efficace **(Doorbar, 2018 ; Steinbach et Riemer, 2018)**.

Ces papillomavirus agissent en infectant les cellules épithéliales sans franchir la lame basale, où les cellules immunitaires sont plus abondantes **(Steinbach et Riemer, 2018).**

Au niveau moléculaire, la protéine E5 contribue à l'échappement à la réponse immunitaire, par exemple en inhibant la présentation des peptides viraux par le CMH I **(Campo *et al.*, 2010)**. L'expression du CMH I est aussi diminuée par la protéine E7 **(Georgopoulos *et al.*, 2000).**

Chapitre III
Diagnostic et dépistage du cancer du col de l'utérus

En général, le processus diagnostic du cancer du col de l'utérus débute lorsque le résultat d'un test Pap est anormal. Ce test est effectué au niveau du dépistage qui repose sur la recherche des lésions précancéreuses (également appelées dysplasies ou néoplasies cervicales intra-épithéliales) par le biais d'un frottis cervico-utérin (également appelé frottis vaginal).

1. Diagnostic

Le diagnostic est conçu pour être la composante interprétative essentielle du rapport qui détaille les résultats morphologiques, c.-à-d. infection, modifications réparatrices ou anomalies des cellules épithéliales, à la fois squameux et glanduleux. **(Nayar et Wilbur, 2017)**

1.1. Symptômes

Le cancer du col de l'utérus est généralement asymptomatique et sont découverts, le plus souvent, suite à un dépistage habituel par FCU.

Dans le cas d'absence de dépistage ou de son échec, ces formes deviennent symptomatiques et se présentent sous forme de métrorragies provoquées par un rapport sexuel, peu abondantes, indolores, elles doivent évoquer le cancer invasif. Ainsi que des métrorragies spontanées en l'absence de rapport sexuel et des leucorrhées **(Bard *et al*., 2002).**

En ce qui concerne les formes symptomatiques évoluées, elles peuvent se révéler par des douleurs à type névralgie crurale ou obturatrice c'est-à-dire irradiant sur la face antérieure de la cuisse, des œdèmes des membres inférieurs, des symptômes vésicaux (cystite) ou des signes rectaux (crampes rectales). Une tumeur de grosse taille peut comprimer les organes voisins et pourra donc donner des signes urinaires ou des troubles fécaux **(Brehm *et al*., 1999).**

2. Dépistage

Le cancer du col de l'utérus est un cancer qui, s'il est détecté suffisamment tôt, se traite bien avec une survie relative moyenne de 76% à 5 ans. Son dépistage est donc très important puisqu'il va permettre de détecter les lésions précancéreuses et à les traiter pour ainsi réduire l'incidence et la mortalité de ce type de cancer, en permettant une prise en charge de plus en plus précoce **(Brown et Garber, 1999 ; Sant *et al.*, 2003).**

Le dépistage des lésions précancéreuses et du cancer du col de l'utérus repose sur un examen cytologique appelé le frottis cervico-utérin. Ce dépistage doit avoir lieu même sans signes d'appel clinique puisque l'infection à HPV est la plupart du temps asymptomatique **(Duport, 2008).**

2.1. Frottis cervico-vaginal (FCV)

Les méthodes cytologiques de dépistage ont réduit considérablement le nombre des cancers inopérables du col utérin. Le frottis cervical est la méthode la plus largement utilisée dans le monde **(Marie, 1998).**

En effet, grâce à ce dépistage, une prise en charge rapide et précoce peut être débutée permettant l'augmentation de chance d'une guérison complète de la maladie. Ce procédé est peu coûteux, simple et acceptable, indolore et reproductible, non invasif et sans contre-indications. C'est une cytologie se basant sur une technique d'abrasion afin d'analyser les cellules que l'on aura détachées de l'épithélium grâce à un outil adapté **(ANAES, 2002).**

La détection des lésions précancéreuses par le frottis cervical et leur traitement conduit à une réduction de 91 % du risque de cancer si on suit les recommandations et que l'on se fait dépister tous les trois ans **(Kjaer *et al.*, 2005).**

Un frottis tous les dix ans réduit le risque de prés des deux tiers pour un coût bien inférieur, cela peut donc être une bonne stratégie de dépistage dans les pays où les ressources sont limitées. Ainsi, il vaut mieux dépister toute la population tous les dix ans que la moitié de la population tous les cinq ans ou 30% tous les trois ans, cette dernière stratégie conduit à dépister deux fois plus les femmes **(Sawaya *et al.*, 2003 ; Baldauf *et al.*, 2005).**

2.2. Les conditions de prélèvement

Le dépistage est une démarche qui dépend de la qualité du prélèvement, des techniques de fixation et coloration du frottis, ainsi que la compétence et l'expertise du cytopathologiste **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

Selon l'**ANAES (2002),** la réalisation des frottis du col de l'utérus implique le respect d'un certain nombre de recommandations. Tout d'abord il faut expliquer à la patiente le but de l'examen, la technique et de la rassurer, le prélèvement doit concerner la totalité de l'orifice cervical externe et l'endocol. Avant de faire le frottis, il faut éviter de faire un toucher vaginal ou d'utiliser un lubrifiant et le col doit être correctement exposé à l'aide s'un speculum.

Le frottis devrait être effectué à distance des rapports sexuels (48 heures), en dehors des périodes menstruelles, de toute thérapeutique locale ou d'infection et si nécessaire après le traitement œstrogènique chez la femme ménopausée.

Le premier frottis doit être pratiqué dans les mois qui suivent les premiers rapports sexuels et arrêté à 65 en l'absence d'anomalie cytologique **(Audiber et Cayol, 2001).**

Les auteurs ont insisté surtout sur la tranche d'âge de 25 à 30 ans, par le fait que les dysplasies ont un taux d'incidence maximum dans cette tranche d'âge, et que le cancer in situ fait un pic dans la tranche d'âge de 31 à 35 ans, précédent de 15 ans le pic du cancer invasif **(Lansac et lacomte, 1994 ; Mignotte *et al.*,1998).**

En absence de facteurs de risque, le dépistage doit être fait tous les trois ans après deux résultats normaux à un an d'intervalle, et en présence de facteurs de risque tous les ans **(Traoré, 2004).**

2.3. Techniques et mode de prélèvement

La procédure consiste à prélever des cellules du col de l'utérus à la recherche de cellules néoplasiques ou dysplasies cervicales **(INVS, 2008).**

En général 2 prélèvements sont réalisés (exocol, endocol). Il est important des réaliser le frottis sur la zone de jonction, si elle n'est pas visible, il faut utiliser une brossette pour aller dans l'endocol.

Le prélèvement est simple. Grâce à un spéculum, le col est visualisé et le grattage se fait à vue au niveau de la zone de jonction endocol-exocol.

Il existe deux types de FCU :

• **le frottis conventionnel** (ou selon Papanicolaou) : il permet de prélever à la fois l'exocol et l'endocol, puis un étalement sur plusieurs lames est immédiatement réalisé, le tout sera fixé et coloré avec la coloration de Papanicolaou **(Wendum, 2019).**

• **le frottis en milieu liquide** (appelé aussi frottis monocouche) permet aussi de prélever des cellules de l'endocol, de la zone de jonction et de l'exocol. Cependant, contrairement au frottis conventionnel, le matériel prélevé est mis en suspension dans un flacon qui contient une solution de conservation. Puis le laboratoire effectue une centrifugation des cellules afin de pouvoir effectuer leur analyse suivant un gradient de densité qui élimine une majorité des cellules inflammatoires et des débris cellulaires **(INVS, 2008).**

La répartition sur lame des cellules qui proviennent de ce prélèvement est régulière, proche de l'étalement monocellulaire et évite donc les images de superposition.

2.4. Etalement et fixation :

C'est un geste unique, quel que soit le site et l'instrument du prélèvement ; il consiste à faire, sans appuyer, un frottement de toute la surface de la spatule ou de la brosse sur une lame de verre propre **(Bouhadef *et al.*, 2016)**. Le prélèvement est ensuite rapidement fixé, soit par un spray fixateur destiné à cet usage, soit en étant plongé dans l'alcool pendant 30 minutes. Puis, la lame est envoyée au laboratoire **(Isautier, 2012).**

L'étalement sur lame doit être régulier, de bonne épaisseur car si c'est trop épais, il rend la lecture plus difficile, voir impossible.

Le but de la fixation des frottis est de préserver l'état morphologique des cellules. Elle doit suivre immédiatement l'étalement pour éviter la dessiccation qui déforme les cellules et modifie leurs affinités tinctoriales **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

2.5. La coloration

La coloration des lames se fait au laboratoire de façon semi-automatique ou manuelle selon la coloration de Papanicolaou.

Cette coloration associe un colorant nucléaire, l'hématoxyline de Harris à des colorants cytoplasmiques, l'orange G et le mélange polychrome EA50 de Papanicolaou **(Voir Annexes).**

La méthode de Papanicolaou universellement connue est utilisée afin de mettre en évidence les différents constituants cellulaires, nucléaires, cytoplasmiques et éléments figurés à analyser.

2.6. Autres méthodes de diagnostic

Un dépistage plus fréquent détecte plus de cancers et de lésions précancéreuses, mais nécessite plus de tests de triage tels que la colposcopie et la biopsie **(Perkins *et al.*, 2019).**

2.6.1. La colposcopie

La colposcopie est un examen du col de l'utérus, du vagin et de la vulve. Il est réalisé avec un microscope de faible grossissement, appelée colposcope **(Schiffman *et al.*, 2018).**
Le médecin insère un spéculum dans le vagin, afin d'en écarter les parois. Un lavage au sérum physiologique du col de l'utérus est alors réalisé.

Il est possible qu'il applique sur la région une solution qui aide à mieux voir le revêtement du col.

Selon **Wendum (2019),** il y a trois temps à la colposcopie :

- Un temps d'examen sans préparation.
- Un temps d'examen après application d'acide acétique (les zones malpighiennes anormales deviennent blanches).
- Un temps après application de lugol (les zones malpighiennes anormales ne sont pas colorées en brun par le lugol et sont donc dites iodo-négatives).

En effet, selon **Konaté, (2006)** l'exposition du col à l'aide d'un spéculum bien large, pas trop long, avec un éclairage suffisant, permet de noter : la largeur du col, l'état de l'orifice cervical, l'aspect de la muqueuse exocervicale, de la muqueuse endocervicale, de la glaire.

Le médecin peut faire une biopsie lors de la colposcopie s'il observe une région anormale dans le col de l'utérus.

2.6.2. La biopsie

La biopsie est un prélèvement de tissus ou de cellules observé au microscope par le médecin afin d'identifier la présence de cellules cancéreuses dans l'échantillon.

D'autres méthodes sont aussi envisageables tel que le test de dépistage du HPV, la formule sanguine, une imagerie par résonnance magnétique, radiographie pulmonaire…etc.

3. Interprétation des frottis

L'interprétation des frottis permettrait d'établir le diagnostic qui indiquerait les étapes à suivre dans le but d'orienter vers un traitement adéquat aux patientes atteintes d'anomalies cytologiques au niveau du col utérin.

3.1. Infections cervico-vaginales

L'inflammation correspond à l'ensemble des réactions tissulaires à toute agression bactérienne, virale, mycosiques, parasitaire, chimique, physique…etc.

Les symptômes de cette dernière se présentent sous forme de leucorrhées d'odeur, d'abondance et de couleurs variées (figure 17). Dans certains cas elles peuvent s'accompagner de prurit, de brulures vulvo-vaginales ou mictionnelles.

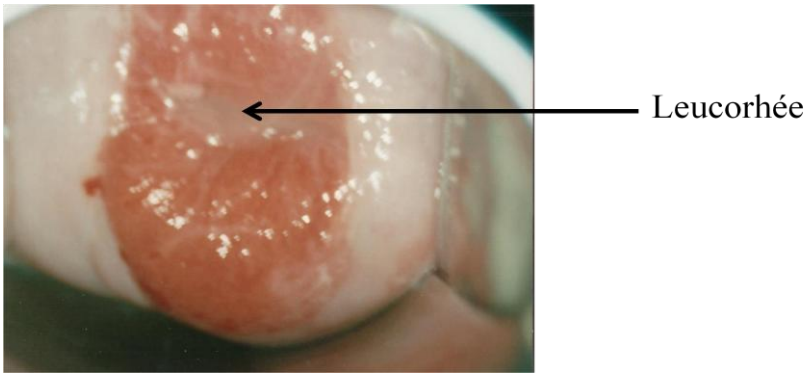


Figure 17 : Colposcopie d'une Muqueuse cervicale infectée, inflammatoire, avec leucorrhées **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

3.1.1. Infections bactériennes

Ces lésions s'accompagnent de leucorrhées et d'altérations cellulaires. Elles sont fréquentes et se rencontrent à tout âge. Deux types d'infections sont distinguées, l'infection à *Chlamydia trachomatis* et *Trichomonas vaginalis*.

3.1.1.1. Infection à Chlamydia trachomatis

C'est une bactérie intracellulaire à transmission sexuelle, asymptomatique ou se manifestant par des symptômes non spécifiques.

Les lésions intéressent particulièrement la zone de jonction squamo–cylindrique.

Son aspect cytologique est défini par de petites vacuoles intra-cytoplasmiques à contours nets, contenant une inclusion éosinophile (figure 18).

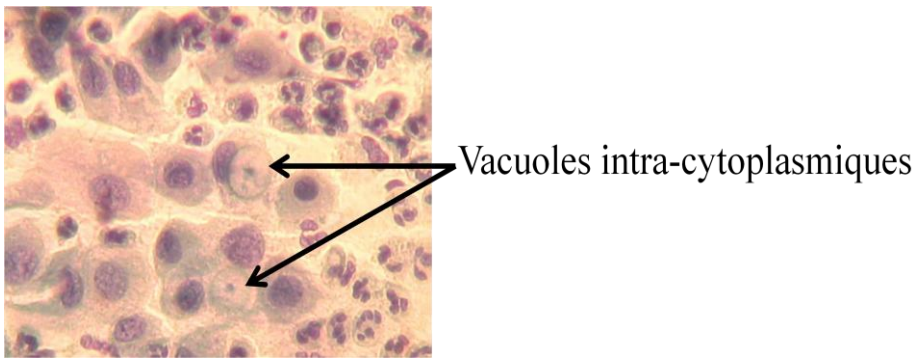


Figure 18 : Cytologie d'une infection à Chlamydia trachomatis (Gr.X40) **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

3.1.1.2.Infection à Trichomonas vaginalis

L'infection à *Trichomonas vaginalis* est transmise sexuellement. Elle est fréquente et ses signes cliniques sont représentés par des leucorrhées abondantes, jaunâtres mousseuses, des brûlures et des dyspareunies.

Concernant l'aspect cytologique de cette infection, on remarque la présence du Trichomonas en forme de corpuscules ovoïdes piriformes, bleu pâle à noyau excentré. Ainsi que la présence de halo clair péri nucléaire (figure 19).

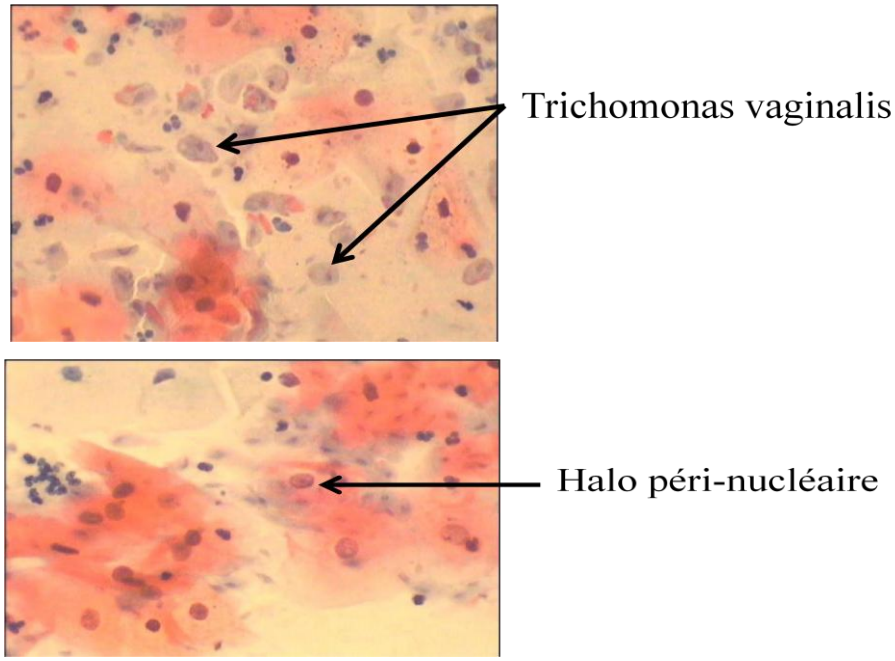


Figure 19 : Trichomonas piriformes grisâtres (Gr.X40) **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

3.1.2. Infections mycosiques

3.1.2.1. Candida albicans

C'est la plus fréquente des infections mycosiques et ses signes cliniques sont obtenus par l'examen colposcopique qui met en évidence des leucorrhées blanchâtres (lait caillé) et de prurits intenses (figure 20).

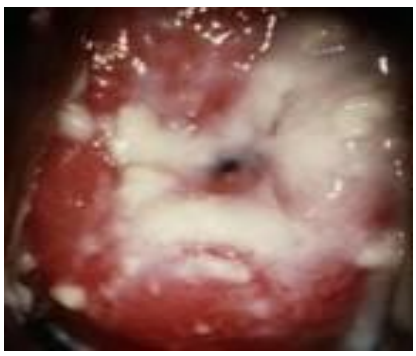


Figure 20 : Col érythémateux, leucorrhées blanchâtres adhérentes **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

Concernant l'aspect cytologique, le FCU montre dans le cas d'une infection mycosique, des filaments mycéliens et des spores (figure 21).

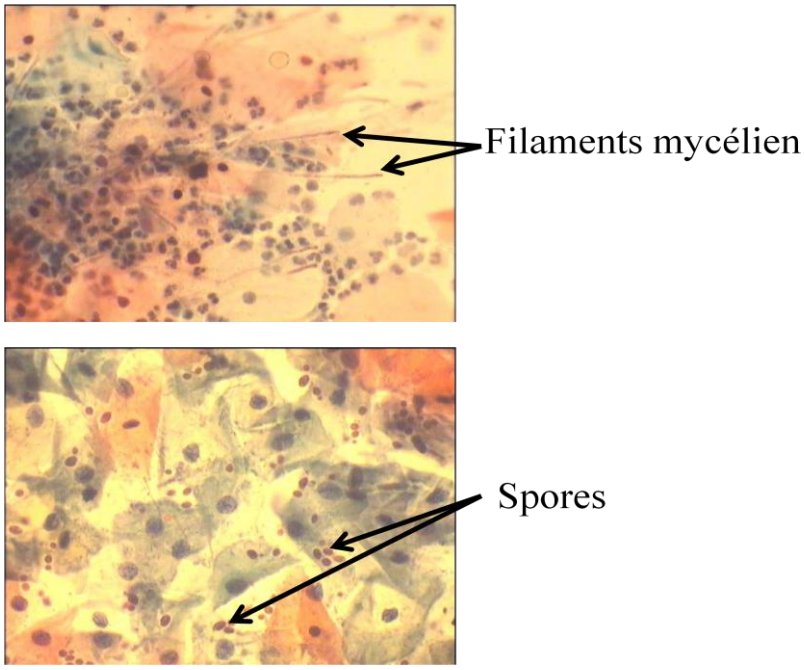


Figure 21 : Cytologie d'une infection mycosique a FCU (Gr.X40**) (Bouhadef *et al.*, 2016).**

3.1.3. Infections virales

Les infections virales dans ce cas concernent celles causées par le papillomavirus humain (HPV), le Cytomégalovirus et l'Herpes.

3.1.3.1. Infection à Papilloma Virus Humain (HPV)

L'HPV est un Virus à ADN, Il infecte les muqueuses ano- génitales et il en existe plus de 70 types. Certains types sont associés aux états précancéreux et au cancer du col, comme les HPV 6 et 11 qui sont associés aux lésions à faible risque d'évolutivité vers le cancer et les HPV 16, 18, 33 qui sont associés aux lésions à risque élevé d'évoluer en cancer.

Le critère cytologique de l'infection à HPV est la présence de Koïlocytes (figure 22) cellules superficielles et intermédiaires présentant une grande vacuole périnucléaire optiquement vide avec un épaississement cytoplasmique et un noyau dysplasique **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

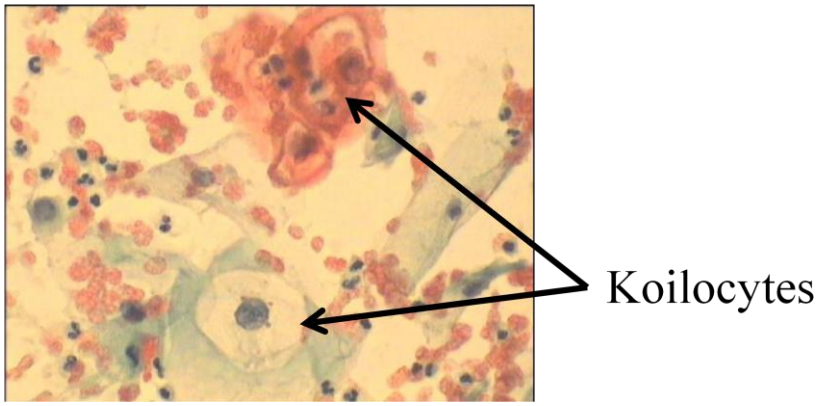


Figure 22 : Cytologie de l'infection à HPV avec présence de Koïlocytes (Gr.X40) **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

3.1.3.2.Infection à Cytomégalovirus

Le *cytomégalovirus* est un Virus herpétique, Il est transmis par voie placentaire ou acquis dans les premières années de la vie et sur le plan cytologique cette lésion se caractérise par la présence de volumineuses inclusions nucléaires basophiles et éosinophiles (figure 23) **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

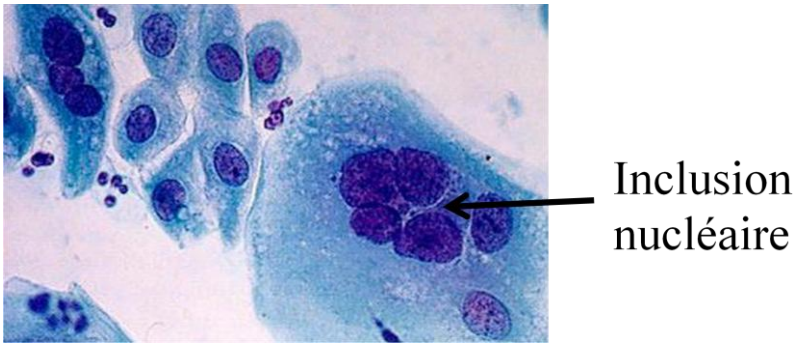


Figure 23 : Cytologie d'une infection à Cytomégalovirus (Gr.X40) **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

3.1.3.3.Infection à virus *Herpes*

L'infection à virus *Herpes* est à transmission sexuelle.

Ces lésions parfois asymptomatiques se traduisent macroscopiquement par la présence de papules, de vésicules et d'ulcérations.

Son aspect cytologique se traduit en la présence de noyaux volumineux,« en verre dépoli », moulés les uns sur les autres (figure 24) **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

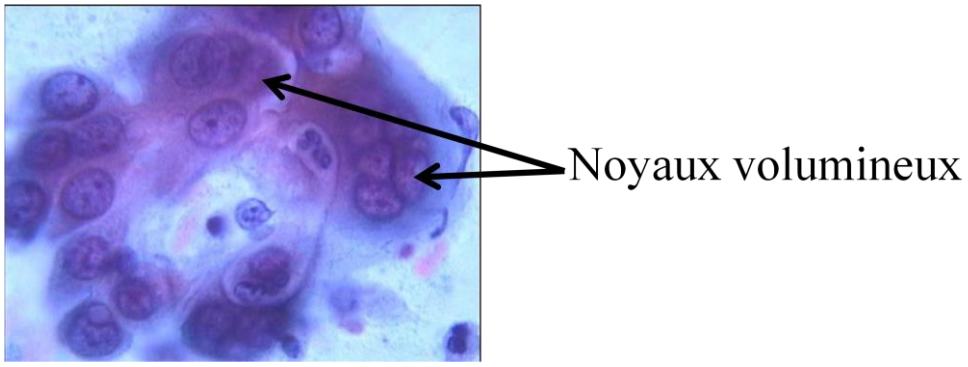


Figure 24 : Cytologie d'une infection au virus de l'Herpes (Gr.X40) **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

3.2. Ectropion

L'ectropion est une éversion du canal endocervical, c'est-à-dire qu'une portion de la muqueuse endocervicale va venir recouvrir l'exocol.

L'aspect macroscopique de l'ectropion est bien observé en colposcopie (figure 25). La cytologie d'un ectropion se présente avec la présence de cellules cylindriques sur le frottis d'exocol (figure 26) **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

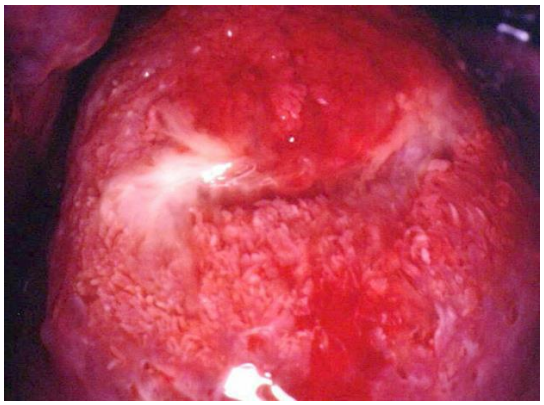


Figure 25 : Ectropion vu au colposcope **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

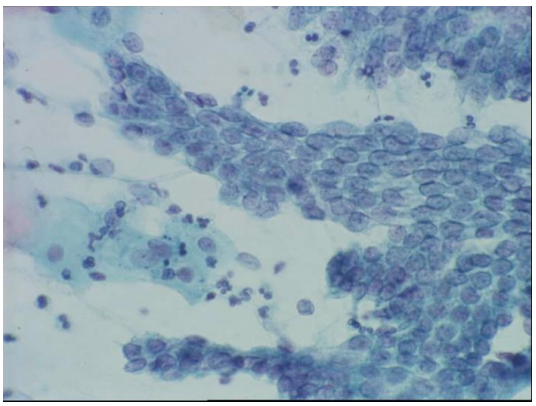


Figure 26 : Cytologie d'un ectropion avec placard de cellules cylindriques régulières sur l'exocol (Gr.X40**) (Bouhadef *et al.*, 2016).**

3.3. Lésions précancéreuses

Les lésions précancéreuses correspondent à des modifications des cellules de l'épithélium du col de l'utérus, autrement dit du tissu qui le recouvre. Ces lésions ont la particularité de pouvoir évoluer vers un cancer.

On distingue parmi ce type de lésion, des atypies de cellules malpighiennes (ASC), celles-ci sont subdivisées en 4 groupes :

3.3.1. Cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée (ASC-US) :

Les lésions correspondent à des atypies cellulaires évoquant le diagnostic de lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade, mais qualitativement ou quantitativement, elles sont insuffisantes pour l'affirmer.

Ces atypies intéressent les cellules malpighiennes matures. Les cellules atypiques sont peu nombreuses, isolées ou groupées en petits amas. Le noyau est peu modifié, sa taille est de deux et demi à trois fois la taille du noyau d'une cellule intermédiaire. Le rapport nucléo/cytoplasmique est légèrement augmenté avec une discrète variation de la forme du noyau. Dans ce type de lésion, il ne doit pas exister de cellules koïlocytaires (figure 27) **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

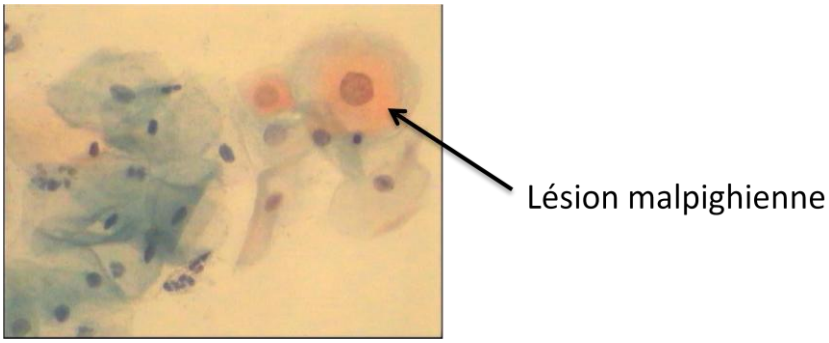


Figure 27 : Cellules malpighiennes atypiques de signification indéterminée (Gr.X40) **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

3.3.2. Cellules malpighiennes atypiques évoquant une lésion de haut grade (ASC-H) :

Ces lésions ASC correspondent à des cellules atypiques évoquant une lésion de type HSIL, mais qualitativement ou quantitativement, elles sont insuffisantes pour l'affirmer.

Dans le sous groupe ASC-H, les cellules atypiques sont peu nombreuses intéressant surtout des cellules en métaplasie immature, groupées en petits amas ou des cellules isolées.

Le noyau est augmenté de volume, le rapport nucléo/cytoplasmique est très élevé. Les modifications chromatiniennes sont moins prononcées que dans les HSIL (figure 28) **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

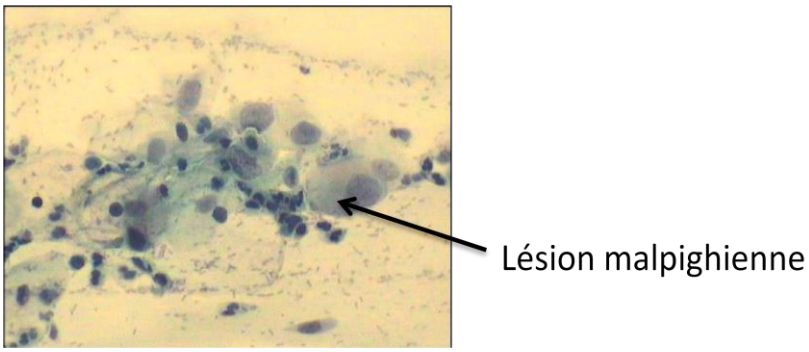


Figure 28 : Cellules malpighiennes atypiques évoquant une lésion de haut grade (Gr.X40) **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

3.3.3. Lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL)

Les LSIL sont des atypies cellulaires, englobant la « dysplasie légère », « CIN1 » et « koïlocytes ». Ces lésions sont toutes associées à l'infection HPV.

Dans la lésion de LSIL, les atypies intéressent de nombreuses cellules de type intermédiaire ou superficiel, isolées ou groupées en amas. Les noyaux sont légèrement augmentés de volume et les cellules sont parfois binucléées.

La chromatine est homogène, régulièrement répartie ou finement granulaire. Le nucléole est généralement absent. La membrane nucléaire est variable, elle peut être lisse ou irrégulière. Le cytoplasme est abondant aux limites précises avec un rapport nucléo/cytoplasmique légèrement élevé (figure 29).

Ces cellules peuvent montrer des aspects de kératinisation marquée.

Lorsqu'en plus des atypies sus décrites, la cellule atypique comporte une vacuole périnucléaire et en périphérie une densification cytoplasmique, on parle de « Koïlocyte » **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

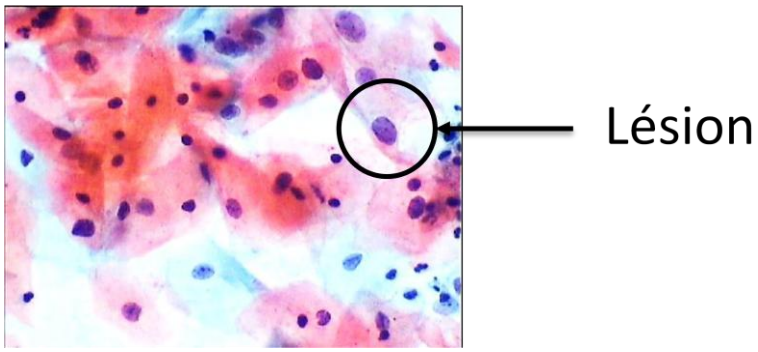


Figure 29 : Cytologie d'une lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (Gr.X40) **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

3.3.4. Lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (HSIL)

Les lésions HSIL correspondent à des atypies des cellules profondes.

Les cellules sont donc le plus souvent de petite taille, au cytoplasme réduit, les cellules atypiques sont nombreuses ; elles desquament isolément ou en amas. La taille des noyaux est très variable, le plus souvent volumineux, la chromatine est hétérogène, granulaire. La membrane nucléaire est irrégulière. Le cytoplasme est réduit, il peut être kératinisé ; le rapport nucléo/cytoplasmique est très élevé (figure 30).

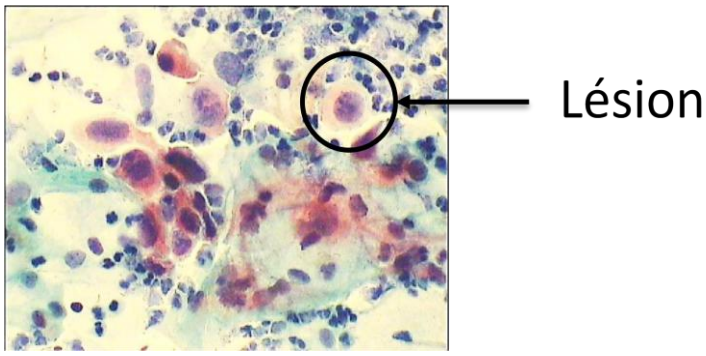


Figure 30 : Cytologie d'une lésion malpighienne intraépithéliale de haut grade (HSIL) **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

3.4. Carcinome épidermoïde

C'est une prolifération néoplasique maligne, infiltrante faite de cellules malpighiennes, présentant des degrés variables de différenciation. Bethesda distingue le carcinome épidermoïde kératinisant et le carcinome épidermoïde non kératinisant.

3.4.1. Carcinome épidermoïde kératinisant

Les cellules tumorales desquament le plus souvent en éléments isolés, plus rarement en placards. Le fond est nécrotico- hémorragique (figure 31).

Ces cellules malpighiennes tumorales, le plus souvent ovales ou allongées comportent un cytoplasme dense orangéophile. Les noyaux sont de taille et de forme très variable. La chromatine est dense irrégulière. Les nucléoles sont présents mais moins apparents que dans le carcinome épidermoïde non kératinisant. Les mitoses sont nombreuses **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

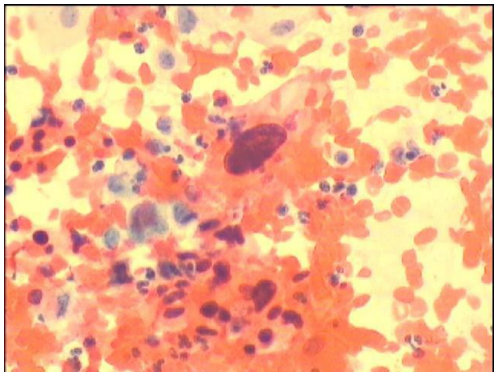


Figure 31 : Cytologie d'un carcinome épidermoïde kératinisant (Gr.X40)

(Bouhadef *et al.*, 2016).

3.4.2. Carcinome épidermoïde non kératinisant

Le diagnostic se fait parfois au faible grossissement avec un fond nécrotico-hémorragique marqué et une population cellulaire très riche et hétérogène. Cette dernière est représentée par de nombreuses cellules et placards cellulaires syncitiaux aux limites imprécises (figure 32).

Les cellules sont de taille et de forme variée. Les noyaux sont très atypiques parfois multiples réalisant des cellules multi nucléés tumorales et des aspects de cannibalisme. Les mitoses anormales sont nombreuses **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

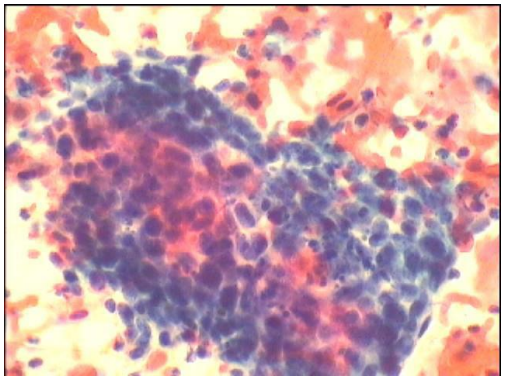


Figure 32 : Cytologie d'un carcinome épidermoïde non kératinisant (Gr.X40)

(Bouhadef *et al.*, 2016).

3.5.Adénocarcinome

Le dépistage cytologique des lésions des cellules glandulaires est difficile car elles sont plus discrètes que les atypies squameuses.

Parmi les anomalies glandulaires, différentes catégories sont désormais décrites.

3.5.1. Cellules glandulaires atypiques (AGC)

Ce sont des cellules de type endocervical montrant des atypies nucléaires plus importantes pour des modifications réactionnelles ou de réparation mais équivoque pour les aspects d'un adénocarcinome in situ ou d'un adénocarcinome invasif.

Les critères cytologiques d'une atypie non spécifique (NOS) se présentent avec une augmentation de la taille du noyau (3 fois le noyau d'une cellule endocervicale normale). Le nucléole peut être présent, le cytoplasme peut être abondant mais le rapport noyau/cytoplasme est augmenté avec des limites cellulaires discernables.

Les Cellules endocervicales atypiques en faveur d'une néoplasie sont des cellules de morphologie soit quantitativement ou qualitativement présentant des signes en faveur d'une interprétation d'un adénocarcinome endocervical *in situ* ou d'un adénocarcinome invasif.

En cytologie, la disposition de ces cellules est en amas et en bandes avec entassement ou pseudostratification ainsi qu'une formation glandulaire (rares amas de cellules en rosettes. Le rapport N/C est augmenté et les limites cellulaires sont mal définies (figure 33) **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

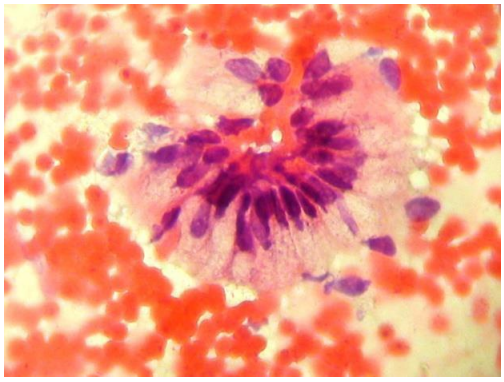


Figure 33 : Cellules glandulaires atypiques (Gr.X40) **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

3.5.2. Adénocarcinome *in situ* (AIS)

L'adénocarcinome *in situ* est une lésion glandulaire non invasive de haut grade caractérisée par une augmentation du volume nucléaire, une chromatine anormale, une pseudostratification et une activité mitotique (figure 34) **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

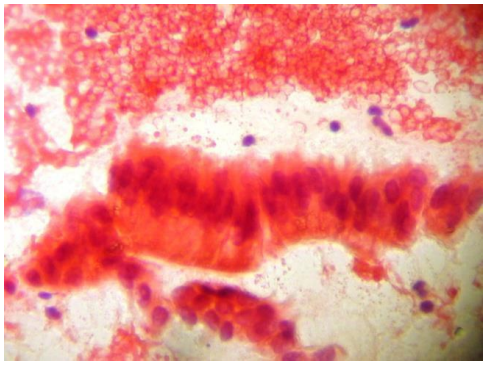


Figure 34 : Cytologie d'un Adénocarcinome *in situ* (Gr.X40) **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

3.5.3. Adénocarcinome endocervical

Les critères cytologiques de l'adénocarcinome chevauchent avec ceux décrits pour l'adénocarcinome *in situ* mais peut montrer des images d'invasion (figure 35) **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

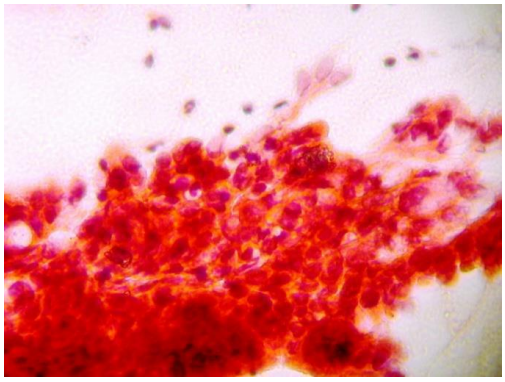


Figure 35 : Cytologie d'un adénocarcinome endocervical (Gr.X40) **(Bouhadef *et al.*, 2016).**

4. Traitement et prise en charge

Trois types de traitement sont utilisés pour traiter les cancers invasifs du col de l'utérus : la chirurgie, la radiothérapie (radiothérapie externe te curiethérapie) et la chimiothérapie.

4.1.La chirurgie

La chirurgie a pour but de supprimer la totalité de la tumeur et d'éliminer le risque de récidive **(Morice., 2008).**

Chez les patientes de stade précoce, le traitement standard est appelé conisation (c'est-à-dire une exérèse d'une partie du col correspondant à un cône ou un cylindre dont la base est exocervicale et le sommet endocervical, passant à distance de la jonction pavimento-cylindrique **(Wieland *et al.*, 1997)** dont l'opération consiste à retirer un cône de tissu du col utérin. Si l'examen anatomopathologique du prélèvement ne révèle pas d'invasion et si les

marges à la périphérie de l'échantillon sont exemptes de cellules tumorales au microscope, la patiente est considérée comme étant guérie. Une alternative à la conisation est l'ablation de l'utérus, appelée hystérectomie simple consistant à retirer l'utérus, la partie supérieure du vagin ainsi que les tissus et les ganglions lymphatiques chez les patientes de stade avancé **(Goffard, 2012).**

4.2. La radiothérapie

La radiothérapie utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses. La radiothérapie du cancer du col de l'utérus repose sur deux techniques : la radiothérapie externe et la curiethérapie (radiothérapie interne). Elles peuvent être utilisées seules ; mais souvent ; elles sont associées **(Haie-Meder., 2010),** elle peut être administrée par voie externe et/ou par voie interne **(Cao *et al.*, 2015).**

4.3. La chimiothérapie

Le traitement de référence des tumeurs dont la taille est supérieure à 4 centimètres ou qui se sont propagées au-delà du col de l'utérus dans le pelvis **(Morice., 2008).**

La chimiothérapie peut être utilisée dans deux cas différents, soit en association à faible dose avec la radiothérapie lors du traitement radio-chimiothérapique exclusifs curatifs soit comme traitement palliatif dans les cas de métastases **(Bernard, 2002).**

Le choix de la meilleure thérapeutique dépend pratiquement de l'étendue de la maladie et l'état général de la patiente.

5. Prévention

Le diagnostic et la prise en charge précoce sont essentiels pour la prévention de la progression de l'affection vers le cancer invasif **(Traoré, 2004).**

Le cancer du col présente la caractéristique d'avoir des facteurs de risque sur lesquels on peut agir ce qui représente un atout pour la mise en place de programmes de prévention primaire **(Schottenfeld *et al.*, 2006).**

5.1. Prévention primaire

5.1.1. Prévention des IST

Il est important que les femmes et les hommes réduisent leur risque grâce à des comportements de santé efficaces. Pour les femmes, la prévention comprend des pratiques sexuelles sans risque telles que retarder les rapports sexuels jusqu'à l'âge adulte, limiter le nombre de partenaires sexuels et éviter les rapports sexuels avec quelqu'un qui a eu de nombreux autres partenaires sexuels. Les hommes doivent également éviter les partenaires

sexuels multiples et être conscients que le fait d'être non circoncis augmente le risque d'être infecté par le VPH et de le transmettre aux partenaires **(Kessler, 2017).**

5.1.2. Vaccination

Ce vaccin a été mis sur le marché en fin 2006 ; il est destiné aux jeunes filles entre 11 et 12 ans avec un rattrapage pour les 13 à 26 ans **(Tebeu *et al.*, 2005)**. Le vaccin protège contre les infections nouvelles ou persistantes, causées par les HPV de types 6 ; 11 ; 16 et 18 ainsi que contre les lésions que ces infections peuvent engendrer **(Berliére *et al.*, 2009).**

Il existe actuellement 2 vaccins :

- Le GARDASIL, qui est quadrivalent, dirigé contre l'HPV 6, 11, 16, 18.
- Le CERVARIX dirigé contre L'HPV 16 et 18.

Ces vaccins doivent être administrés avant les premiers contacts avec les virus pour être pleinement efficaces **(Monsonego, 2006).**

5.1.3. Test HPV

Le test du HPV peut être effectué sur le même échantillon de cellules prélevé pour le test Pap ou sur un échantillon prélevé séparément. Il peut aussi servir d'examen de suivi après que les résultats d'un test Pap se soient révélés anormaux **(Boulanger, 2003).**

Ce test est aussi une nouvelle forme de prévention primaire qui consiste à la détection de génotypes cancérigènes du HPV à haut risque (HR) **(Perkins *et al.*, 2019).**

5.2. Prévention secondaire

5.2.1. Dépistage (frottis)

Le dépistage des lésions du col de l'utérus s'adresse à toutes les femmes de 20 à 65 ans et se réalise par frottis. La fréquence est d'un frottis tous les 3 ans faisant suite à 2 frottis normaux réalisés à 1 an d'intervalle (**Roche, 2014**).

Le frottis conventionnel est basé sur le test de Papanicolaou (Pap) introduit dans les années 1950 permettant depuis son apparition une chute de 70% des cas de cancers invasifs du col **(Monsonego, 2006 ; Benthley, 2012).**

5.2.2. La colposcopie

Elle consiste en un examen direct des voies génitales basses et du col permettant de déterminer la taille, la forme, le pourtour et l'emplacement de toutes les lésions néoplasiques localise les anomalies à la surface de l'épithélium cervicale. **(Monsonego, 2006 ; Benthley, 2012).**

Selon **Tjalma et Vandeweyer, (2017)**, les stratégies de prévention actuelles reposent sur la vaccination et le dépistage.

Conclusion

Le cancer du col de l'utérus est encore aujourd'hui un problème majeur de santé publique ; il est la première cause de décès par cancer chez les jeunes femmes. Il reste donc nécessaire de le dépister et de tenter de l'éradiquer.

Ce type de cancer est responsable de nombreux décès dans les pays en voie de développement. Il est causé principalement par une infection prolongée et non traitée notamment par le papilloma virus. Cependant, l'examen régulier du frottis cervico-vaginal permet de détecter les lésions précancéreuses et de les traiter précocement. C'est d'ailleurs la méthode de dépistage la plus courante et la plus efficace. Les deux méthodes thérapeutiques sont la chirurgie et la radiothérapie. Le traitement optimal dépend du stade, du volume tumoral et de l'atteinte ganglionnaire.

En outre, l'organisation du dépistage s'étendant à toute la population et la prise en charge rationnelle des lésions diagnostiquées permettent d'espérer une marge de progression encore importante dans la réduction de l'incidence de la mortalité par cancer invasif du col.

Il paraît clairement que le frottis conventionnel reste le test de référence utilisé dans le dépistage de cancer du col utérin. Ceci reste vrai dans la mesure de respect des recommandations concernant l'organisation d'un programme de dépistage, et de la méthodologie de la réalisation et d'interprétation des frottis conventionnels.

Cette maladie ne doit donc pas être une condamnation à mort, même dans les pays pauvres. Ainsi, la régularité des controles par FCV surtout chez lez femmes à risques de developper des lesions précancereuses pourraient réduire sensiblement le fardeau des décès par cancer du col dans ces pays **(Bosch *et al*., 2013).**

Références Bibliographiques

A.

Akom E. Venne S. 2002. Human Papillomavirus (HPV) Infection. Literature survey an expert consultation from a public health perspective–dimensions and nature of the HPV infection, prevention and public health impact. Institut National de Santé Publique du Québec, 374.

Alain S. Hantz S. et Denis F. 2010. Papillomavirus : les virus et la physiopathologie de l'infection, médecine thérapeutique/ pédiatrie,Volume 13, numéro 1,5-19.

ANAES. 2002. Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervicoutérin anormal. Recommandation pour la pratique clinique. Disponible sur :http://www.has sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis_final_-_recommandations.pdf

Ashford L.et Collymore Y. 2005.Prévenir le cancer du col de l'utérus de par le monde.

Aubin F. Prétet, JL. et Mougin C. 2003. Papillomavirus humains: biologie et pathologie tumorale. Cachan.

Audiber F. et Cayol V.2001.CANCER DU COL DE L'UTERUS.Collection Meline, Edition Estem, p :54-108.

B.

Baldauf JJ., Hamid D., Ritter J. et Walter P. 2002. Néoplasies intra épithéliales du col utérin.Gynécologie 4éme Ed. Masson : 78-86.

Baldauf. 2006. Cancer du col de l'utèrus. Polycopie : module10- Cancérologie clinique oncohematologie, faculté de médecine de Strasbourg, p180-190.

Bard E. Buchlé S., Meillet D. Prétet JL., Mougin C. et Seillés E. 2002.Validation of a high sensitive immunoenzymatic assay to the origin of immunoglobulins in femal genital secretions, immunoassay immunochem, 2002, Volume23, p 145-162.

Beaudin S. Naspetti M. Montixi C. 2015. Les papillomavirus humains : actualisation des connaissances.Rapport.Informations et ressources : acces.ens lyon.fr/acces/ressources/immunite-et-vaccination.

Beaudin S., Naspetti M. et Montixi C.2014. Les papillomavirus humains : actualisation des connaissances. p.10-30.

Beaudin S.2015. Histologie de l'utérus et classification des lésions (pré)cancéreuses du col. P.1.

Beby-Defaux A., Dufour X., et Agius, G. 2011. Infections à papillomavirus humains (HPV) des voies aéro-digestives supérieures (VADS). Revue francophone des laboratoires, (434), 65-75.

Bentley J., Bertrand M. et Brydon L. 2012. Prise en charge colposcopique des résultats cytologiques et histologiques anormaux en ce qui concerne le col utérin, Journal of obstetrics and gynecology canada, 34(12), 1203-1206.

Bergeron C. 2000. Morphological changes and protein secretion induced by progesterone in the endometrium during the luteal phase in preparation for nidation. Human Reproduction, Vol. 15, (Suppl. 1), pp. 119-128.

Berlière M. et Buxantf Coibionet M. 2009.prise en charge des Cancers Gynécologiques. Pelviens et Mammaires. Consensus Oncologie Gynécologie Francophone,3eed.

Bernard H., Chavergne J., LE Maire JF. et Robert J. 1995. Les cancers de A à Z dictionnaire.Ed. SVHROTTER Alain,colposcopie, p : 139. QZ. 200/HE, 18629.

Bernard P. CANCERS INVASIFS DU COL UTERIN.Alpes. Med http://www-santé.ujf.grenoble.fr.

Bhatlaa N., Lai AN. et Baob Y. 2008. Timothy N. A meta-analysis of human papillomavirus typedistribution in womenfromSouthAsia : Implication for vaccination Vaccine, 26, P 2811-2817.

Blumenthal P., Donnay, Edaurd E., et Islam M. 2000.Prévention du cancer du col de l'utérus dans les milieux aux ressources limitées.Out look, 18, 345-353.

Bosch F., Broker T., Forman D., Moscicki A., Gillison M., Doorbar J., Stern P., Stanley M., Arbyn M., Poljak M., Cuzick J., Castle P., Schiller J., Markowitz L., Fisher W., Canfell K., Denny L., Franco E., Steben M., Kane M., Schiffman M., Meijer C., Sankaranarayanan R., Castellsagué X., Kim J., Brotons M., Alemany L., Albero G., Diaz, M. et de Sanjosé S. 2013. of the ICO Monograph Comprehensive Control of HPV Infections, A., and Diseases, R. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. Vaccine 31, 1–31.

Boubli L, Blanc B. et Taranger-Charpin C. 2005. La classification des types du cancer du col de l'utérus. Tumeurs du col utérin, tumeurs du corps utérin ; Faculté de Médecine de Marseille. France, volume 2, P 1 47. Disponible sur: http://medidacte.timone.Univ-mrs,fr ; consultée le 25-05-2015.

Bouchard P. et Hennen G. 2001. Endocrinologie.1 Ed. Bruxeles.De Beck universté,519p.

Bouhadef A., Asselah F. et Boudriche A.2005. Histologie du col utérin. Cytopathologie des précurseurs et des cancers du col de l'utérus, Ministre de la santé, de la population et de la forme hospitalière direction de la population, p 214.

Bouhadef A., Asselah F., Boudriche N. Chaoui FZ., Benceraie A. et Kaddori-Slimani L. 2016. Cytopathologie de dépistage des precurceurs et du cancer du col de l'utérus, édition Maquette infographie et publication ADNS .

Bouilland MF. et Geracf A.2004. Guide anatomie – physiologie : aide –soignants et auxiliaires de puériculture .Paris,France : Elsevier Masson SAS, ISBN 2-29401444-8,p 91-98.

Boulade-Ladame C. 2009. Cancer du col de l'utérus: Etude de l'oncoprotéine E6 du papillomavirus humain de type 16 et adressage de vecteurs adénoviraux (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg).

Boulanger J. 2003. Intérêt et indications du typage viral dans les dysplasies cervicales. La Lettre du gynécologue, 278, 10-12.

Boulanger JC. Et Goudry J. 1996..La bonne pratique du dépistage du cancer du col utérin. Gynécologie obstétrique,4, 75-84.

Boumazza Amina.2012.l'algerie est 5éme en monde par la prévalence de cancer du col utérin, 2012. Disponiblesur : http://www.algerie-focus.com. Consultée le:17-05-2015.

Brehm A. et Nielsen SJ. 1999. the E7oncoprotein associates with Mi2 and histone deacetylase activity to promote cell growth.The EMBO journal, Volume 18 N°9, 2449- 2458.

Brooker. 2001. Le corps Humaine. De boek , 2ème édition, , Italie : 489-490 p.

Brown AD., Garber AM. 1990.Cost-effectiveness of 3 methods to enhance the sensitiving of papanicolaou testing.Journal of the American medical association, 1990, 281, 4, 347-353.

Brun JL. et Riethmuller D. 2007. Vaccination prophylactique et thérapeutique contre le papillomavirus humain. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 36 (7), 631-641.

C.

Campo MS.et Graham SV.2010. Cortese MS, Ashrafi GH, Araibi EH, Dornan ES, Miners K, Nunes C & Man S HPV-16 E5 down-regulates expression of surface HLA class I and reduces recognition by CD8 T cells. Virology 407: 137–142.

Camus E., Nazbanoun H. et Nisand1.2006.Gynécologie-obstétrique :Soins infirmiers. 4eed Paris, France: Elsevier Masson SASISBN 294-07687-7,p 23-40.

Cao KI., Mazeron R. et Barillot I. 2015. Suivi après radiothérapie pour un cancer du col utérin, Cancer /Radiothérapie, 19 (6): 590-596.

Carlos D., Golijow, Martin C., Silvana A., Muron, Ruben M., Fernando N. et Dulout. 2005.Chlamydia trachomatis and humain papillomavirus in cervical disease in argentine women.Gynecol. Oncol. 96, 181-86.

Castle P., Papenfuss M., Abrahamen M. et Inserra P.2002.Aprospective Study of High-Grade Cervical Néoplasia Risk Among Human Papillomavirus-Infected Women.Journal of the National Cancer Institute,Vol.94,1406-1414.

Catala M. 2000. Embryologie du développement précoce chez l'humain : Edition Masson, pp : 312-323.

Charke B. et Chetty R. 2002.Postmodern cancer: The role of human immunodeficiency ;55(1): 19 – 24.

Charles G ., Brook Necola D., et Marshall R. 1998. Endocrinologie. Edition : DE BOECK .P : 33-56.

Ciraru N., Vignerou, Ferrand. 1999. Cancers du col de l'utérus. Im, Méd, Phys. Biol. Hum, 11.

Coissard CJ., Besson G., Polette MC., Monteau M., Birembaut PL., et Clavel CE. 2005. Prevalence of human papillomaviruses in lung carcinomas: a study of 218 cases. Modern pathology, 18(12), 1606-1609.

Constanzo. 1998. Physiologie. Edition : PRADEL : 645.

Curado MP., Edwards B., Shin HR., Storm H., Ferlay J. et Heanue M. 2007. Cancer Incidence in Five Continents Vol. IX. IARC Scientific publications No.160.

D.

Dadoune J.P., Hadjiiski P., Siffroi J.P. et Vendrely E.1990.Histologie, édition Medecine sciences ,FLAMMARION : 359.

Dahlström LA., Tran TN., Lundholm C., Young C., Sundström K. et Sparén P. 2010. Attitudes to HPV vaccination among parents of children aged 12- 15 years—A population- based survey in Sweden. International Journal of Cancer, 126(2), 500-507.

Dargent D.1999. Cancer du col de l'uterus. Rev Prat; 49 :1923-33.

De Freitas AC., Coimbra EC. et Leitão MDCG. 2014. Molecular targets of HPV oncoproteins: potential biomarkers for cervical carcinogenesis. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer, 1845(2), 91-103.

De Sanjose S. et Palefsky J. 2002.Cervical and anal HPV infection in HIV positive women and men.Virus Research 2002; 89(2): 201 – 211.

De villers EM.2002. HPV Types in Human Disease. In: Gross G., VON KROGH G.- Human papillomavivus infections in dermatovenereology. CEC series in dermatology.Clinical and basic science (ed. HI. Maibach), pages 101-115.

Delvenne P., Jacobs N., Lambert C., Doyen et Kridelka F. 2003.Le dépistage du cancer du col de l'utérus en Belgique :Rev . med . Liège, 58, 316-18.

Denny L., Kuhn L., Pollack A., Wainwright H.et Wright TC. 2000. Evaluation of alternative methods of cervical cancer screening for resource poor settings. Cancer,89, 826-833.

Doorbar J. 2005. The papillomavirus life cycle.J Clin Virol**;**32(Suppl1):S7S15.

Doorbar J. 2018. Host control of human papillomavirus infection and disease. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology, 47, 27-41.

Doorbar J., Quint W., Banks L. Bravo IG., Stoler M., Broker TR. et Stanley M.A. 2012. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. Vaccine, 30, F55-F70.

Dos Santos Is. et Beral V. 1997.Socio-economic differences in reproductive behaviour. IARC Scientific Publications ; 138: 285 – 308.

Dotta L., Tassone L. et Badolato R. 2011. Clinical and genetic features of Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections and Myelokathexis (WHIM) syndrome. Curr. Mol. Med. 11: 317–325

Drolet M., Boily MC., Greenaway C. et Deeks SL.2013. Sociodemographic inequalities in sexual activity and cervical cancer screening: implications for the success of human papillomavirus vaccination. 22(4), 641-52.

Duport N. 2007. Les données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus état des connaissances. Maladies chroniques et traumatismes, Maisons-Alfort, p56

Duport N. 2008. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Etat des connaissances. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire.

Duport N., Haguenoer., Ancelle R., Bloch J. **2007**. Dépistage organisé du cancer du col de l'utérus : Evaluation épidémiologique des quatre départements « pilotes ». Maladies chroniques et traumatismes. Institut de veille sanitaire.http://www.invs.sante.fr.

E.

Encha-Razavi F. et Escudier E. 2008. Embryologie humaine, 4éme édition MASSON. Paris : 37-42.

F.

Fossat C. 2004.Les autres facteurs de risque du cancer du col utérin.Medscape women health.

Franchin R., et Ayoubi JM. 2009. Uterine dynamics: impact on the human reproduction process. Reprod. Biomed. Online; 18, Suppl 2: 57-62.

Franco EL. Schlecht NF.et Saslow D. 2003. The epidemiology of cervical cancer. Cancer Journal;9(5), 348–59.

Frisch H. et Kühnel W.2003.atlas de poche d'anatomie (les viscères). 3ème édition Flammarion Médecine/ science .France. p. 267.

G.

Gaffikin L., Ahmed S. et Chen Yq.2003.Risk factors as the basic for triage in low-resource cervical cancer screaming programs.International lournal of Obstetrics and Gynecology; 80: 41 – 47.

Georgopoulos NT., Proffitt JL. et Blair GE. 2000. Transcriptional regulation of the major histocompatibility complex (MHC) class I heavy chain, TAP1 and LMP2 genes by the human papillomavirus (HPV) type 6b, 16 and 18 E7 oncoproteins. Oncogene, 19(42), 4930-4935.

Goffard A. 2012. Infection a papillomavirus. Cour de la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques, Université Lille 2 Droit et Santé p. 8-14.

Gompel C., et Koss LG.1996.Cytologie gynécologique et ses bases anatomo-clinique, Paris : Pradel, 200p.ISBN 2-907516-76.

Greslin C. Mougin E. et Seilles. 1998. Biologie des infections à papillomavirus. R2ponse immunitaire. Annales de biomogie clinique, Volume 56 267-276.

H.

Haie-Meder. 2010 Papillomavirus and cancer: form basic studies to clinical application. Nat Rev, p 342-350.

Hennessy BT., Gonzalez-Angulo AM., Stemke-Hale K., Gilcrease MZ., Krishnamurthy S., Lee JS. et Mills GB. 2009. Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell characteristics. Cancer research, 69(10), 4116-4124.

Herfs M., Yamamoto Y., Laury A., Wang X., Nucci MR., McLaughlin-Drubin ME. et Crum CP. 2012. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. Proceedings of the National Academy of Sciences, 109(26), 10516-10521.

Hildesheim A., Herreror. et Castle PE. 2001. HPV co-factors related to the development of cervical, cancer: results from a population-based study in Costa Rica- British journal of cancer,88(9): 1219-1226.

Hildesheim A., Mann V., Brinton LA., Szklo M., Reeves WC. et Rawls WE. 1991. Herpes simplex virus type 2 : A possible interaction with human papillomavirus types 16/18 in the development of invasive cervical cancer. Int J Cancer 49. 335–340.

Hinkula M., Pukkala E., Kyyrönen P., Laukkanen P., Koskela P., Paavonen J., Lehtinen M. et Kauppila A. 2004. A population-based study on the risk of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia among grand multiparous women in Finland. Br J Cancer 90. 1025–9.

I.

INSP. Institut National de la Santé Publique. 2010. Registre des tumeurs d'Alger**.**

INCa. 2011. Les traitements du cancer invasif du col de l'utérus, collection Guides patients Cancer info.

Institut National de Veille Sanitaire. 2008. Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. Etat des connaissances. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/ publications/2008/cancer_col_uterus_2008/index.html (consulté le 16 novembre 2011).

Isautier S. 2012. place de la vaccination antipapillomavirus humain dans la prévention du cancer du col de l'utérus. Thèse de doctorat. l'ile de la Réunion. Pharmacie. Université de Lorraine .218 p.

K.

Keita N., Koulibalym., Ijaazy Y., Balde MD. et Diallo MS.1994. Les cancers chez la femme en Guinée.Congrès de Yaoundé ; 165.

Kessler TA. 2017. Cervical cancer: Prevention and early detection. Seminars in Oncology Nursing, 33 (2): 172-183.

Khenchouche A. 2014. Le cancer du col de l'utérus : co-infection par le papillomavirus humain et par l'estien-Barr virus. Thèse de doctorat. Biologie Moléculaire. Sétif. Université Ferhat Abbas Sétif 1.145 p.

Kjaer S., Chackerian B. et Van den Brule AJ. 2001. High-Risk Human Papillomavirus Is sexually Trasmited :Evidence from a Follow-Up Study of Virgins StrtingSexualActivity.CancerEpidemiology,Biomarkers& prevention , Vol10,101-106.

Kjaer SK., Munk C., Winther JF., Jorgensen HO., meijer CJ., et Van den Brule AJ. 2005. Acquisition and persistence of human papillomavirus infection in younger men : a prospective follow-up study among Danish soldiers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 14(6) : 1528-33.

Konaté S.2006. Dépistage du cancer du col de l'utérus au centre de santé de référence de la commune V du district de Bamako (à propos de 113 cas).Thése med. Bamako :FMPOS:67P ; 298.

Koskela P., Anttila T. et Bjorge T. 2000 .Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer. Int J Cancer, 85 (1), 35–39.

L.

Lacombe M. 2007. Précis d'anatomie et de physiologie humaine. Edition : LAMAREE : 179-181.

Ladewig P., London M. et Davidson M. 2010. Le cycle menstruel et les menstruations:1010p.

Lamazou F. et Salama S.2007. Gynécologie obstétrique, édition ELSEVIER MASSON. Paris : 201p.

Lansac J., Lecomat P. et Merret H.2002.Gynécologie .6ème édition Masson. Paris, France .p 591.

Lansac J. et Lecomte P.1994.Gynécologie pour le praticien ; 4eme édition, Paris: 81-99.

Lanz Susanne 2010. cancer du col de l'utérus et lésion précancéreuses.Ligue suisse contre lecancer,Berne, p40.

Luhna P., Walker J., Schiffman M. et Zuna R. 2013. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. Gynecol Oncol, 128, 265–70.

M.

Marie C. et Vacher L.1998.Nouvelles techniques en gynécologie du col utérin. Technique en monocouche et aide automatisée à la lecture.Rev. Fr. gynécol. Obstet. 93(1) : 14-18.

Marie Jean. 2005.Indication actuelles de l'examencolposcopique.JGynécol.Biol.Repond, 22, p 729-736.

Marieb E N.2005. Anatomie et physiologie humain ; Ed PEARSON Education France : 1112-1123.

Marieb E., Hoehn K. 2010. Anatomie et physiologie humaine ; 8eme Edi Nouveaux Horizon ; P 1430.

Marieb EN. 2005.Anatomie et physiologie humain ; Ed PEARSON Education France : 1112-1123.

Marieb EN. 2008. Principe d'anatomie et physiologie humaine, édition PEARSON : 990-1005.

Mauvais-Jarvais et Sitruk-Ware. 1998. Génycologie endocrinienne, édition LAMMARION : 37-38.

Mayer P. 1995. Physiologie humaine. Edition: Flammarion : 596-598.

McBride AA. 2008. Replication and partitioning of papillomavirus genomes. Advances in virus research, 72, 155-205.

Merger R., Levry J. et Melchior J. 2001. Précis obstétrique : 6éme Edition Masson, pp : 1-16.

Merviel P., Cabry R., Brzakowski M., Dupond S., Boulard V., Lourdel E. et Sevestre H. 2011. Cycle menstruel. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie, 30-A-10.

Mignotte H., Perol D., Fontaniere B., Nachury LB. et Lasset C. 1998.La participation du corps médical à une expérience de dépistage de masse du cancer du col utérin.J. gynécologie obstétrique biologie de reproduction,27 : 501-507.

Monero V., Bosh FX. et Munzo N.2002.Effect of oral contraceptive an risk of cervical cancer in women with human papilloma virus infection.IARC multicentric case control study lancer,359(9312), 1085-92.

Monsonego J. 2006. Infections à papillomavirus. État des connaissances, pratiques et prévention vaccinale. Springer. Paris.

Morice P., Castaigne D., et Dauplatj. 2005. Cancer du colutérin.Bio hum, Masson, p 5.

Morice Philippe. 2008. Stratégies de diagnostic, les cancers gynécologiques, Référentiel Régional Gynecologie-ReseauOnco Pays de la loire, 2,140p.

Mougin C., Nicoliera M. et Decrion-Barthoda A. 2008. HPV et cancers : mécanismes de l'oncogéne.Revue Francophone des Laboratoires.405, 23.

Mougin C., Dalstein V., Pretet JL., Gay C., Schaal JP. et Riethmuller D. 2001. Epidemiology of cervical papilloma virus infections.Recent knowledge. Presse med. 2001, 30(2): 1017-23.

Münger K., Baldwin A., Edwards K., Hayakawa H., Nguyen C., Owens M., Grace M. et Huh K. 2004. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. J Virol 78, 11451–60.

Munoz N. et Bosch FX. 2003.Epidemiologic classification of human papillomas virus type associated with cervical cancer.Eng. J. Med. 348, 518-27.

Murphy C., Maria A., Manel P. et Grace M. 1998. Le cycle menstruel et sa relation avec les méthodes contraceptives. P88.

N.

Nayar, R., & Wilbur DC. 2017. The Bethesda system for reporting cervical cytology: a historical perspective. Acta cytologica, 61(4-5), 359-372.

Nguyen SH. 2005. Manuel d'anatomie et physiologie, édition3 LAMAREE : 283.

Nguyen SH. et Bouruina R. 2005. Manuel d'anatomie et de physiologie ; Edi LAMRRE. pp : 346-349.

Nicolas D. 2008.Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus.Etats des connaissances – Actualisation 2008. Institut de veille sanitaire.

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

P.

Patishman N. et Brinton LA. 1996.Nutrition and cervical neoplasia.Cancer causes control, 7, 113-26.

Perkins RB., Austin RM., Zhao C., Saslow D. et Stewart ML. 2019. What role should cytology play in cervical cancer screening?. J Low Genit Tract Dis, 23: 205-209.

Pocock G. et Richards. 2004. Physiologie humaine ; les fondements de la médecine ; Edition MASSON ; pp : 460-481-482.

Porcu G. et Heckenroth H. 2005. Malformations utérines et infertilité. Encycl Med Chir (Paris, Elsevier SAS) Gynécologie: 739-A-20.

R.

Ramé A., Thérond S. 2007. Appareil génital féminin. Anatomie et physiologie. Paris :Elsevierr Masson SAS, ISBN 2-84299-834-0, p 272-278.

Roche Diagnostics. Cobas HPV test. 2016. https://www.hpv16and18.com/hcp/cobas-hpv-test/precise-results.html.

S.

Sadok. 2004. http://cancersgenitaux.free.fr/cancers_genitaux.php?page=biographie.

Sangaré R.2003.Etude des aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des cancers gynécologiques et mammaires au CSRef commune V. Thèse med. Bamako.p70 Nº36.

Sangare. 2007. Etude des facteurs de risques des lésions dysplasiques du col de l'utérus diagnostiquées au Mali ; p 28-29-30.

Sant M., Aareleid T. et Berrino F. 2003. EUROCARE Working Group. EUROCARE- 3: survival of cancer patients diagnosed 1990- 94- results and commentary. Ann Oncol 14 Suppl 5: v61- 118.

Sawaya GF., Connelle KJ. et Kulasingam SL.2003. Risck of cervical cancer assosiated with extending the interval betwen cervical cancer screenings.N Engl. J. Med 349: 1501-9.

Schaffler A. et Schmidt S. 2002. Anatomie physiologie biologie : Edition Maloine, pp : 342..

Schiffman M., Castle PE., Jeronimo J., Rodriguez AC. et Wacholder S. 2007. Human papillomavirus and cervical cancer;370(9590):890-907.

Schiffman M., Doorbar J., Wentzensen N., de Sanjose S., Fakhry C., Monk BJ., Stanley MA. et Franceschi S. 2016. Carcinogenic human papillomavirus infection. Nat. Rev. Dis. Primer 2: 16086.

Schiffman M., Kinney WK., Cheung LC., Gage JC., Fetterman B., Poitras NE., Lorey TS., Wentzensen N., Befano B., Schussler J., Katki HA., et Castle PE. 2018. Relative performance of HPV and cytology components of contesting in cervical screening. JNCI J Natl Cancer Inst, 110 (5): djx225.

Schiffman MH., Brinton LA. 1995.The epidemiology of cervical carcinogenesis.Cancer; 76(10suppl): 1888-901.

Schottenfeld D. et Fraumeni JF.2006. editors. Cancer Epidemiology and Prevention. Oxford University Press: Third Edition.

Seguy B. 1996. Physiologie ;3eme Edition MALOINE ; pp : 316-381.

Sellors JW. et Sankaranarayanan R.2004. Colposcopie et traitement des néoplasies cervicales intraépithéliales: Manuel à l'usage des débutants. Centre international de recherche sur le cancer.

Sherwood L. 2000. Physiologie humaine, édition 2. Paris : 548.

Sherwood.2015. Physiologie humaine ; Edition de Boeck : pp 546-548.

Solomon D., Davey D., Kurman R., Moriarty A., O'connor D. et Prey M. 2002. THE 2001 BETHESDA SYSTEM: TERMINOLOGY FOR REPORTING RESULTS OF CERVICAL CYTOLOGY; 287(16): 2114-9.

Spuhler S.1993.Aspect colposcopique du col utérin: cervico-score CCL Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction;22 :729 – 736.

Steinbach A. et Riemer AB. 2018. Immune evasion mechanisms of human papillomavirus: An update. Int. J. Cancer 142: 224–229

Stevens A. et Lowe G.2002. Histologie Humain. Ed DeBoeck .Paris, France. P. 332.

Stevens A., Lowe J., Wheater PR. et Young B. 2005. Anatomiepathologique.Atlas de Wheater, 12-77p

Stevens et Lowe.1997.Histologie humaine.Edition Deboeck : pp 327-345.

T.

Tebeu PM Sandjong I., N'kele N et Coll . 2005. Lésions pré-cancéreuses du col utérin en zone rurale: etude transversale.Med Afr Noire; 52 : 27 31.

Teguete I. 2002. Mémoire de fin de stage de gynécologie et d'obstétrique, prise en charge des néoplasies intra-épithéliales du col (CIN). A propos d'une étude rétrospective de 331 cas sur une période de 10 ans.P10.

Thiry L., Vokaer R., Deteremmerie O., Shopper N., et Bollen A. 2001.Le tabagisme augmente le risque du cancer du col.THS, 3, p11.

Tjalma WAA., Kim E. et Vandeweyer K. 2017. The impact on women's health and the cervical cancer screening budget of primary HPV screening with dual-stain cytology triage in Belgium. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 212: 171-181.

Tortora et Derrickson. 2009. Manuel d'anatomie et de physiologie humaine, éd de renouveau pédagogique, canada : 594 p.

Tortora et Derrickson. 2007. Principe d'Anatomie et de Physiologie. Edition Deboeck : pp 1165-1182.

Tortora et Derrikson. 2007. Manuel d'anatomie et de physiologie humaine, éd de renouveau pédagogique.

Tortora G. et Grabowsky SR. 2005. Biologie humaine Cytogénétique-Régulation-Reproduction ; Edition Québec centre éducatif et culturel ; pp : 377.

Tortora GJ. et Grabowski J. 2002. Principes d'anatomie et de physiologie : Edition Maloine, pp : 1063-1069.

Traoré S. 2004. Dépistage des néoplasies cervicales utérin par inspection visuelle à l'acide acétique et au lugol. These de méd; p86 ; N_13.

V.

Vân Nguyên et Nathalie Ferry.2007. La reproduction des vertébrés ; Edition de Boeck ; pp 8.

Vanspranghels R. 2016. Gynécologie obstétrique, édition Vernazobres-Grego, Paris. P80.

Villers EM., Fauquet C., Broker TR. et Bemard HU. 2004. Classification of papillomaviruses. Virology,32, 1,17-27.

W.

Walboomers JM. 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasiv cervical cancer wordwide. Journal of pathology; 189: 12 – 19.

Walker ARP., Michelow PM. et Walker BF. 2002. Cervix cancer in African women in Durban, South Africa. International journal of gynecology and obstetrics.79:1, pp 45-46.

Waugh et Grant. 2009. Anatomie et physiologie normales et pathologiques**,** Edition ELSEVIER MASSON, pp : 653.

Welsch S. 2004. Précis d'histologie, éd médicales internationales, etalie : 597 p.

Wendum, D. 2019. Anatomie et cytologie pathologiques: Rôle clé dans le diagnostic, l'évaluation pronostique et le traitement. Elsevier Health Sciences. pp115-127.

Wieland U. et Pfister H. 1997. Papillomaviruses in human pathology : epidemiology, pathogenesis and oncogenic role. Gross Barrasso editors. Human papilloma virus infection : a clinical atlas. Ullstein : Mosby. p. 1-18.

Z.

Zeng XT., Xiong PA., Wang F. et Li CY.2012. Passive smoking and cervical cancer risk: A meta-analisis based on 3,230 cases and 2,982 controls. Asian Pac J Cancer Prev. 13(6), 2687-2694.

Zur HH. 2002. Papillomavirus and cancer: from basic studies to clinical application.Nat. Rev.cancer 2, 342-350.

Annexes

CLASSIFICATIONS

❖ Classification RICHART (CIN = Cervical intraepithelial neoplasia)

En 1968 Richart a introduit le terme de néoplasie cervical intra-épithélial (CIN) réduisant ces lésions à trois grades de 1 à 3 en fonction de leur sévérité :

-CIN 1 de bas grade ; les lésions occupent le tiers basal de l'épithélium
-CIN 2 de grade intermédiaire ; les lésions occupent les deux tiers de l'épithélium
-CIN 3 de haut grade tout l'épithélium est concerné par lésion

❖ Classification des néoplasies intraépithéliales du col

RICHARD	CIN (Cervical intra-epithelial neoplasia)
CIN I	Dysplasie légère
CIN II	Dysplasie modérée ou moyenne
CIN III	Dysplasie sévère ou grave carcinome *in situ* (CIS)

❖ Classification Papanicolaou

Papanicolaou a classé les résultats des frottis en 5 catégories qui sont source de multiples ambiguïtés, cette classification qui date de 1943 a été délaissée par les pathologistes réunis à BETHESDA en Décembre 1988, (sauf dans certains pays où des formes modifiées sont encore utilisées) **(Fernandez H.)**

Classification de Papanicolaou (frottis cervico-utérin) :
I. =Cellules épithéliales normales.
II. =Cellules épithéliales avec cellules inflammatoires.
III. =Cellules anormales douteuses =dysplasie.
IV. =Très suspect avec cellules tumorales en petit nombre.
V. =Nombreuses cellules néoplasiques =tumeur maligne **(Audiber F.).**

L'inconvénient de cette classification c'est qu'elle ne tranche pas entre les classes II et III.

❖ **Classification OMS**

Dans les années 70, l'OMS a classé les données de la cytologie en 6 catégories (tableau 1) Cette classification, contrairement à celle de Papanicolaou, fait la corrélation entre la cytologie et l'histologie.

Tableau : Comparaison entre les différentes classifications utilisées pour l'interprétation de la cytologie

<table>
<tr><th>Système de Papanicolaou</th><th>Système OMS</th><th>Système des CIN RICHART</th><th>Système Bethesda</th></tr>
<tr><td>Classe I</td><td>/</td><td>/</td><td>Les limites du normal</td></tr>
<tr><td>Classe II</td><td>/</td><td>/</td><td>Changements bénins des cellules (ASC)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Classe III</td><td>Dysplasie minime</td><td rowspan="3">CIN 1
CIN 2
CIN 3</td><td rowspan="2">Atypie des cellules malpighiennes de bas grade (LSIL)</td></tr>
<tr><td>Dysplasie modérée</td></tr>
<tr><td>Dysplasie sévère</td><td>Atypies des cellules malpighiennes de haut grade (HSIL)</td></tr>
<tr><td>Classe IV</td><td>Carcinome in situ</td><td>CIN 3</td><td>/</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Classe V</td><td>Carcinome microinvasif</td><td>/</td><td>/</td></tr>
<tr><td>Carcinome invasif</td><td>/</td><td>/</td></tr>
</table>

❖ **Classification BETHESDA 2014**

• Type de frottis : étalement ou en phase liquide monocouche.
• Préciser si l'examen est automatisé et si la recherche des HPV haut risque a été réalisée.

Qualité du prélèvement

• Satisfaisant pour l'évaluation.

• Non satisfaisant pour l'évaluation (hémorragique, mal étalé…).

Interprétation/résultat

Négatif pour la lésion malpighienne intra-épithéliale ou maligne

• Aspects non néoplasiques (métaplasies, atrophie, grossesse…).

• Modifications cellulaires réactionnelles (liées à l'inflammation, l'irradiation, le DIU…).

• Micro-organismes (*Trichomonas*, mycose, *Actinomyces*, *Gardnerella*…).

• Autres (présence de cellules endométriales chez une femme âgée de 45 ans ou plus).

Anomalies des cellules épithéliales

Malpighiennes

• ASC (atypies des cellules malpighiennes) :

– ASC-US (*atypical squamous cells of unknown significance*);

– ASC-H (*atypical squamous cells cannot exclude HSIL*).

• LSIL (lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade).

• HSIL (lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade) +- présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif/carcinome épidermoïde.

• Carcinome épidermoïde.

Glandulaires

• Atypies des cellules glandulaires (AGC) endocervicales, endométriales ou sans autre précision.

• Atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie endocervicale ou sans autre précision.

• Adénocarcinome endocervical *in situ* (AIS).

• Adénocarcinome.

PROCEDES DE COLORATION DE PAPANICOLAOU

1. Alcool éthylique 80 °
2. Alcool éthylique 70 °
3. Alcool éthylique 50 °
4. Eau distillée
5. Hématoxyline de H amis 5 à 6 mn
6. Eau distillée
7. Solution d'Hcl à 0,25 %
8. Eau courant 5mn
9. Eau distillée
10. Alcool éthylique à *500*
11. Alcool éthylique à 70°
12. Alcool éthylique à 80°
13. Alcool éthylique à 95°
14. OG6 (1 mn 30s)
15. Alcool éthylique à 95°
16. Alcool éthylique à 95°
17. EA 50 (1 mn à 30s)
18. Alcool éthylique à 95°
19. Alcool éthylique à 95
20. Alcool éthylique à 95
21. Alcool éthylique absolu
22. Alcool éthylique absolu - Toluène ou Xylène
23. Toluène ou Xylène
24. Montage à l'EUKITT.

Selon **INCa (juin 2011**), les traitements possibles en fonction de l'étendue du cancer sont :

1. Dans le cas où la tumeur est limitée au col utérin et de petite taille non visible à l'œil nu, le traitement possible est basé sur trois options

- **Une surveillance simple** si la totalité de la tumeur a été enlevée lors de la conisation, et si la patiente souhaite conserver son utérus.
- **Une chirurgie** qui consiste à retirer l'utérus ou hystérectomie et, parfois, les paramètres et les ganglions lymphatiques du pelvis.
- **Une chirurgie conservatrice** qui consiste à ne retirer que le col de l'utérus ou trachélectomie, ainsi que les ganglions lymphatiques pelviens pour préserver l'utérus et permettre une grossesse ultérieure. Si les ganglions pelviens sont envahis par des cellules cancéreuses, une radiochimiothérapie concomitante est réalisée en complément.

2. La tumeur est limitée au col de l'utérus et directement visible à l'oeil nu lors de l'examen gynécologique, mais de taille inférieure à 4 centimètres, trois traitements sont possibles

- **La chirurgie** consiste le plus souvent à retirer l'utérus, le tiers supérieur du vagin et les paramètres ou colpo-hystérectomie élargie, ainsi que les ovaires et les ganglions lymphatiques pelviens. Parfois, en fonction des caractéristiques de la tumeur, une chirurgie conservatrice peut être proposée.
- **La radiochirurgie** repose sur une curiethérapie suivie d'une colpo-hystérectomie élargie.
- **Une radiothérapie** qui associe une radiothérapie externe et une curiethérapie peut être proposée en cas de contre-indication à la chirurgie. Si les ganglions pelviens ou les marges de la pièce opératoire contiennent des cellules cancéreuses, une radiochimiothérapie concomitante est réalisée en complément.

3. La tumeur est limitée au col de l'utérus et détaille supérieure à 4 centimètres ou elle s'est propagée au-delà du col, le traitement de référence est :

- **La radio-chimiothérapie concomitante** elle associe une radiothérapie externe, une chimiothérapie et une curiethérapie, Si un traitement par radio-chimiothérapie n'est pas réalisable, une radiothérapie seule peut être proposée. Parfois, une chirurgie de l'utérus peut être réalisée en complément de la radio chimiothérapie concomitante.

4. Le cancer a envahi des organes éloignés, sous forme d'une ou plusieurs métastases, le traitement repose sur une chimiothérapie et/ou une radiothérapie le plus souvent externe.

Résumé

Le cancer du col de l'utérus est une pathologie d'origine infectieuse. Il est au deuxième rang des cancers féminins dans le monde, principalement dans les pays en voie de développement. L'objectif principal de ce travail est de déterminer les différents aspects cytologiques des lésions précancéreuses et cancéreuses du col. Les lésions précancéreuses intra-épithéliales débutent le plus souvent à la jonction pavimento-cylindrique et s'étendent le long du canal endocervical et de l'exocol. La transmission de l'infection aux HPV est responsable principalement dans le développement des lésions spécifiques avec des caractéristiques multiples, telles que les lésions intra-épithéliales de bas grade et de haut grade, les carcinomes *in situ* et invasif et les adénocarcinomes. L'amélioration des conditions d'hygiène et de la vie et l'apparition de stratégies de prévention tel que le dépistage par frottis et la vaccination ont permis de faire chuter l'incidence et la mortalité de ce cancer.

Mots clés : Papillomavirus humain, cancer du col de l'utérus, dépistage, lésions précancéreuses.

Abstract

Cancer of the cervix is an infectious disease. It is the second largest female cancer in the world, mainly in developing countries. The main objective of this work is to determine the different cytological aspects of precancerous and cancerous lesions of the cervix. Precancerous intraepithelial lesions most often begin at the squamocolumnar junction and extend along the endocervical canal and the ecocervix. Transmission of HPV infection is primarily responsible for the development of specific lesions with multiple characteristics, such as low grade and high grade intraepithelial lesions, in situ and invasive carcinomas, and adenocarcinomas. Improvements in hygiene and living conditions and the emergence of prevention strategies such as smear screening and vaccination have reduced the incidence and mortality of this cancer.

Keywords: Human papillomavirus, cervical cancer, screening, precancerous lesions.