



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE CONSTANTINE

FACULTE DE MEDECINE

THESE

DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES

DEPISTAGE DES LESIONS HPV POUR PREVENIR LE CANCER DU COL
DE L'UTERUS A PROPOS DE 1000 CAS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT Le : 11/07/2016

PAR

Dr BOUTEBBA FOUZIA

Directeur de thèse :

Pr SEKHRI ABDELHAMID

JURY :

Pr MEBAREK KHEIRA : présidente (Oran)

Pr ABDELALI MOHAMED : membre (Alger)

Pr AOUATI SAIDA : membre (Constantine)

Pr GHALAMOUN RAHMA : membre (Oran)

Remerciements

A

A mon mari Dr -KHIARI MOURAD

Qui m'a aidée à toutes les étapes de la réalisation de cette thèse, par ses connaissances informatiques et son esprit d'analyse.

Je tiens à le remercier également pour ses nombreuses relectures et pour sa confiance renouvelée qui m'ont permis de terminer ce projet.

Qu'il soit assuré de tout mon amour. Cette thèse est aussi la sienne.

A mes filles Radoua et Mountaha

Qui m'ont beaucoup divertie pendant ce travail à ma plus grande joie.

A

A mes chers parents

C'est avec beaucoup d'émotion et de reconnaissance que je rédige ces mots. Grâce à vous j'ai appris le sens de l'honneur, la dignité, la tolérance, le respect de soi et des autres, la rigueur et la loyauté. Votre soutien moral, affectif et matériel ne m'a jamais fait défaut.

Je vous suis reconnaissante pour toute la confiance que vous avez placée à ma modeste personne depuis le début de mon cycle.

Je n'aurai jamais assez de toute une vie pour vous prouver ma gratitude, toute ma reconnaissance et mon amour.

A mes frères et sœurs

Vous avez toujours été présents à mes côtés. Trouvez tous ici l'expression de mon fraternel amour et merci infiniment pour votre soutien moral.

Ce travail est tout à fait à votre honneur.

Puissions-nous demeurer unis par la grâce de DIEU.

Remerciements

A Monsieur le Professeur SEKHRI ABDELHAMID

Cher maître,

Ce travail est aussi le votre, c'est le fruit des efforts que vous avez déployés au cours de l'élaboration de cette thèse.

Votre humanisme, votre savoir-faire et votre savoir être nous ont comblé. Nous avons toujours eu auprès de vous les conseils nécessaires et utiles pour la réussite, non seulement dans le domaine médical mais aussi dans le vécu de tous les jours.

Nous sommes fiers d'avoir appris auprès de vous et espérons avoir été à la hauteur de votre attente dans la réalisation de ce travail que vous nous avez confié.

Trouvez ici cher maître, le témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A Madame le Professeur MEBAREK KHEIRA

Cher maître,

Nous sommes heureux de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury.

C'est avec respect et sincérité que nous vous remercions.

A Monsieur le Professeur ABDELLALI MOHAMED

Cher maître,

C'est un grand honneur pour nous de vous avoir comme membre du jury.

Veillez recevoir toute notre considération et profonde gratitude.

Remerciements

A Monsieur le Professeur ZIDANE CHAREF

Honorable maître,

Avec indulgence et gentillesse vous avez accepté de juger ce modeste travail. Vous nous faites un grand honneur.

La rigueur dans le travail, l'amour du travail bien fait, le souci constant et permanent de la formation, votre expérience et votre compétence font de vous un maître sûr et incontestable.

Veillez recevoir cher maître toute notre considération et profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur BARKAT FAUCAL

C'est un grand honneur que vous nous faite en acceptant d'apprécier ce modeste travail. Trouvez ici le témoignage de notre sincère reconnaissance.

A Madame le Professeur AOUATI SAIDA

Sans votre soutien permanent, ce travail n'aurait jamais pu être réaliser.

Les moments passés à vos côtés m'ont permis de découvrir vos qualités intellectuels et un exemple de disponibilité et de simplicité.

Soyez assuré de notre grande estime et de notre parfaite reconnaissance.

Remerciements

Je remercie tous mes collègues (équipe médicale et paramédicale) Pour leur aide et leur bonne humeur.

A tous ceux qui nous ont aidées, à des titres divers dans l'accomplissement de cet ouvrage, en particulier :

✚ Madame BENDJAMA KHADIDJA sage femme au laboratoire d'histologie embryologie pour sa participation active aux prélèvements.

✚ Madame BOUSSALIA NADIA sage femme au service de gynécologie pour sa disponibilité et son aide pour les dossiers.

Je dédie cette thèse aux femmes

Algériennes ayant participé

à cette thèse.

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCTION..... | 1 |
| EPIDEMIOLOGIE..... | 4 |
| CHAPITRE 1 : EMBRYOLOGIE..... | 7 |
| 1.1. Différenciation des gonades..... | 8 |
| 1.1.1. Origine des gonades..... | 8 |
| 1.1.2. Crête génitale..... | 9 |
| 1.1.3. Cellules germinales primordiales..... | 9 |
| 1.1.4. Gonade indifférenciée..... | 9 |
| 1.1.5. Les ovaires..... | 10 |
| 1.2. Différenciation des voies génitales..... | 11 |
| 1.2.1. Stade indifférencié des voies génitales..... | 11 |
| 1.2.2. Les canaux de WOLFF..... | 12 |
| 1.2.3. Les canaux de MULLER..... | 12 |
| 1.3. Différenciation des organes génitaux externes..... | 12 |
| 1.3.1. Stade indifférencié..... | 12 |
| 1.3.2. Différenciation proprement dite..... | 13 |
| 1.4. Malformations congénitales..... | 13 |
| 1.4.1. Hypoplasie de l'ovaire..... | 13 |
| 1.4.2. Dysgénésie gonadique simple..... | 13 |
| 1.4.3. Testicule féminisant..... | 14 |
| 1.4.4. Pseudo-hermaphrodisme..... | 14 |
| 1.4.5. Duplication et atrésie du canal utéro-vaginal..... | 14 |
| CHAPITRE 2 : ANATOMIE DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ..... | 16 |
| 2.1. Les ovaires..... | 17 |
| 2.2. Le tractus génital..... | 18 |
| 2.2.1. Les trompes utérines..... | 19 |
| 2.2.2. L'utérus..... | 20 |
| 2.2.3. Le vagin..... | 23 |
| 2.2.4. Les organes génitaux externes..... | 24 |
| 2.3. La glande mammaire..... | 25 |
| CHAPITRE 3 : HISTO-CYTOLOGIE DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ..... | 27 |
| 3.1. Histologie de l'appareil génital féminin..... | 28 |
| 3.1.1. Epithélium pavimenteux stratifié kératinisé..... | 28 |
| 3.1.2. Epithélium pavimenteux stratifié non kératinisé..... | 28 |
| 3.1.3. Jonction exo-endocervicale..... | 30 |
| 3.1.4. Epithélium cylindrique endocervicale..... | 31 |
| 3.2. Cytologie de l'appareil génital féminin..... | 32 |
| 3.2.1. Les cellules malpighiennes..... | 32 |
| 3.2.1.1. Les cellules malpighiennes superficielles..... | 32 |
| 3.2.1.2. Les cellules malpighiennes intermédiaires..... | 32 |
| 3.2.1.3. Les cellules malpighiennes basales profondes..... | 33 |
| 3.2.1.4. Les cellules métaplasiques malpighiennes..... | 34 |
| 3.2.2. Les cellules cylindriques endocervicales..... | 34 |
| 3.2.3. Les cellules endométriales..... | 35 |

| | |
|---|-----------|
| 3.2.4. Les éléments cellulaires extra-épithéliaux..... | 36 |
| 3.2.4.1. Les cellules conjonctives..... | 36 |
| 3.2.4.2. Les macrophages..... | 36 |
| 3.2.4.3. Les leucocytes..... | 36 |
| 3.2.4.4. Les plasmocytes..... | 37 |
| 3.2.4.5 Les hématies..... | 38 |
| 3.2.5. La flore vaginale normale..... | 38 |
| CHAPITRE 4 : PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ..... | 39 |
| 4.1. La folliculogénèse..... | 40 |
| 4.2. L'ovogénèse..... | 42 |
| 4.3. Contrôle hypothalamo-hypophysaire..... | 43 |
| 4.4. Histo- physiologie hormonale..... | 44 |
| 4.4.1. Les œstrogènes..... | 44 |
| 4.4.2. La progestérone..... | 44 |
| 4.4.3. Les androgènes..... | 44 |
| 4.4.4. L'inhibine..... | 45 |
| 4.4.5. Les cybernines..... | 45 |
| 4.5. Variations fonctionnelles du tractus génital..... | 45 |
| 4.5.1. Variations fonctionnelles du vagin..... | 45 |
| 4.5.1.1. Les aspects en dehors de la vie génitale active..... | 45 |
| 4.5.1.2. Les aspects au cours du cycle..... | 45 |
| 4.5.1.3. Les aspects au cours de la grossesse..... | 45 |
| 4.5.1.4. Les aspects dans le post-partum et pendant l'allaitement..... | 46 |
| 4.5.2. Variations fonctionnelles de l'utérus..... | 46 |
| 4.5.2.1. En dehors de la vie génitale active..... | 46 |
| 4.5.2.2. Au cours de la vie génitale active..... | 46 |
| 4.5.3. Variations fonctionnelles de la trompe de Fallope..... | 48 |
| CHAPITRE 5 : CYTOLOGIE HORMONALE..... | 49 |
| 5.1. Période prépubertaire et pubertaire..... | 50 |
| 5.2. Cycle menstruel..... | 50 |
| 5.3. Ménopause et post – ménopause..... | 51 |
| 5.4. L'endomètre..... | 52 |
| 5.5. Cytologie et contraception..... | 52 |
| 5.5.1. Cytologie hormonale de la contraception orale..... | 52 |
| 5.5.1.1. Cytologie hormonale des méthodes contraceptives séquentielles..... | 52 |
| 5.5.1.2. Cytologie hormonale de méthodes contraceptives combinées..... | 53 |
| 5.5.1.3. Cytologie hormonale de méthodes contraceptives progestatives..... | 53 |
| 5.5.2. Cytologie hormonale sous stérilet..... | 53 |
| CHAPITRE 6 : LES MOYENS ADOPTER POUR EXPLORER LE COL DE L'UTERUS..... | 55 |
| 6.1. Frottis cervico vaginal..... | 56 |
| 6.1.1. Définition..... | 56 |
| 6.1.2. Historique..... | 56 |
| 6.1.3. Fréquence du dépistage..... | 57 |
| 6.1.4. Information des patientes avant la réalisation d'un frottis..... | 57 |
| 6.1.5. Technique du frottis conventionnel. | 57 |
| 6.1.5.1. Le mode de prélèvement..... | 57 |

| | |
|--|-----------|
| 6.1.5.2. La fixation..... | 61 |
| 6.1.5.3. La coloration..... | 62 |
| 6.1.5.4. La fiche de renseignement..... | 62 |
| 6.1.6. Technique du frottis en milieu liquide..... | 63 |
| 6.1.7. Règles générales d'Interprétation du frottis..... | 63 |
| 6.1.7.1. La qualité du frottis..... | 64 |
| 6.1.7.2. Compte rendu..... | 65 |
| 6.1.7.2.1. Un frottis non significatif..... | 65 |
| 6.1.7.2.2. Un frottis normal..... | 65 |
| 6.1.7.2.3. Un frottis anormal..... | 66 |
| 6.2. La colposcopie..... | 68 |
| 6.2.1. Indications..... | 68 |
| 6.2.3. Technique de la colposcopie..... | 69 |
| CHAPITRE 7 : PATHOLOGIE DU COL DE L'UTERUS..... | 73 |
| 7.1. L'ectropion..... | 74 |
| 7.2. La métaplasie..... | 75 |
| 7.3. La dysplasie..... | 75 |
| 7.4. Les infections cervico-vaginales..... | 76 |
| 7.4.1. Les infections bactériennes..... | 76 |
| 7.4.1.1. Chlamydia trachomatis..... | 76 |
| 7.4.1.2. Gardnerella vaginalis..... | 77 |
| 7.4.2. Les infections parasitaires..... | 78 |
| 7.4.2.1. Trichomonas vaginalis..... | 78 |
| 7.4.3. Les infections mycosiques..... | 78 |
| 7.4.3.1. Candida albicans..... | 78 |
| 7.4.4. Les infections virales..... | 79 |
| 7.4.4.1. Herpès génital..... | 79 |
| 7.4.4.2. Cytomégalovirus..... | 80 |
| 7.4.4.3. Le papillomavirus humain..... | 80 |
| CHAPITRE 8 : LE VIRUS HPV ET CANCER DU COL DE L'UTERUS..... | 81 |
| 8.1. L'infection à papillomavirus humain ou HPV..... | 82 |
| 8.1.1. Introduction..... | 82 |
| 8.1.2. Historique..... | 82 |
| 8.1.3. Données épidémiologiques..... | 82 |
| 8.1.4. Transmission..... | 83 |
| 8.1.5. Le papillomavirus humain (HPV)..... | 83 |
| 8.1.5.1. Classification des Papillomavirus..... | 83 |
| 8.1.5.2. Organisation structurale et génomique..... | 85 |
| 8.1.5.3. Cycle de multiplication virale..... | 87 |
| 8.1.5.4. Intégration des Papillomavirus et carcinogénèse..... | 89 |
| 8.1.5.5. Outils diagnostics de l'infection à HPV..... | 91 |
| 8.1.5.5.1. La technique d'identification..... | 91 |
| 8.1.5.5.1.1. Techniques d'hybridation moléculaire..... | 91 |
| 8.1.5.5.1.2. Les techniques d'amplification..... | 92 |

Dépistage des lésions HPV pour prévenir le cancer du col de l'utérus à propos de 1000 cas

| | |
|---|------------|
| 8.1.6. La vaccination..... | 92 |
| 8.1.6.1. Fabrication..... | 93 |
| 8.1.6.2. Schéma vaccinal..... | 93 |
| 8.1.6.3. Recommandations..... | 93 |
| 8.1.6.4. Efficacité..... | 94 |
| 8.1.6.5. Effets indésirables signalés..... | 94 |
| 8.1.6.6. Contre-indications / grossesse / allaitement..... | 94 |
| 8.1.6.7. Questions en suspens..... | 95 |
| | |
| 8.2. Le cancer du col de l'utérus..... | 95 |
| 8.2.1. Epidémiologie descriptive..... | 95 |
| 8.2.2. Facteurs de risques..... | 96 |
| 8.2.3. Temps de latence..... | 97 |
| 8.2.4. Histoire naturelle et évolution..... | 98 |
| 8.2.5. Les lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col..... | 99 |
| 8.2.5.1. Dysplasies cervicales..... | 99 |
| 8.2.5.2. Cancer in situ..... | 99 |
| 8.2.5.3. Cancer invasif..... | 100 |
| 8.2.6. Détection des lésions..... | 101 |
| 8.2.7. Traitement..... | 101 |
| | |
| CHAPITRE 9 : MATERIELS ET METHODES..... | 102 |
| 9.1. Introduction..... | 103 |
| 9.2. Cadre d'étude..... | 104 |
| 9.3. Matériel et Méthodes..... | 104 |
| 9.3.1. Matériel..... | 104 |
| 9.3.1.1. Population étudiée..... | 104 |
| 9.3.1.1.1. Critères d'inclusion..... | 104 |
| 9.3.1.1.2. Critères de non inclusion..... | 104 |
| 9.3.1.2. Période d'étude..... | 104 |
| 9.3.1.3. Recrutement des patientes..... | 104 |
| 9.3.2. Méthode..... | 105 |
| 9.3.2.1. Fiche de renseignement..... | 105 |
| 9.3.2.2. Avant l'examen..... | 105 |
| 9.3.2.3. Au moment de l'examen..... | 105 |
| 9.3.2.4. Le prélèvement..... | 105 |
| 9.3.2.5. L'étalement..... | 106 |
| 9.3.2.6. La fixation..... | 106 |
| 9.3.2.7. Transport au laboratoire..... | 106 |
| 9.3.2.8. La coloration..... | 106 |
| 9.3.2.9. L'examen au microscope..... | 106 |
| 9.3.2.10. L'interprétation des frottis cervico-vaginaux..... | 107 |
| 9.3.3. Les tests visuels IVA-IVL..... | 107 |

| | |
|---|------------|
| 9.3.3.1. Technique..... | 107 |
| 9.3.3.2. Signification..... | 108 |
| 9.3.4. La colposcopie..... | 109 |
| 9.3.5. La biopsie..... | 109 |
| 9.4. Saisie et analyse des données..... | 110 |
| CHAPITRE 10 : LES RESULTATS..... | 112 |
| 10.1. Nos résultats généraux..... | 114 |
| 10.1.1. D'un point de vue synthétique..... | 114 |
| 10.1.2. D'un point de vue analytique..... | 117 |
| 10.1.2.1. L'âge des femmes dans notre échantillon..... | 117 |
| 10.1.2.2. Bilan cytologique dans notre échantillon..... | 119 |
| 10.1.3. L'inspection visuelle après application d'acide acétique (IVA)..... | 126 |
| 10.1.4. L'inspection visuelle après application du lugol (IVL)..... | 127 |
| 10.1.5. Résultats de la Colposcopie..... | 128 |
| 10.1.6. La biopsie..... | 129 |
| 10.1.7. Sensibilité et spécificité du FCV..... | 133 |
| 10.2. Etude des facteurs de risques..... | 135 |
| 10.2.1. D'un point de vue sociodémographique..... | 135 |
| 10.2.1.1. L'âge..... | 135 |
| 10.2.1.2. La profession..... | 137 |
| 10.2.1.3. Multiplicité des partenaires..... | 139 |
| 10.2.2. D'un point de vue gynécologique..... | 139 |
| 10.2.2.1. L'examen du col..... | 139 |
| 10.2.2.2. L'âge des ménarches..... | 139 |
| 10.2.2.3. Age du début de l'activité sexuelle..... | 141 |
| 10.2.2.4. La parité..... | 143 |
| 10.2.2.5. Fausse couche..... | 145 |
| 10.2.2.6. Ménopause..... | 147 |
| 10.2.2.7. Les méthodes contraceptives..... | 149 |
| 10.2.2.8. Les antécédents d'infection..... | 151 |
| 10.2.3. Les autres facteurs de risque..... | 153 |
| 10.2.3.1. Tabagisme..... | 153 |
| 10.2.3.2. Le statut immunitaire..... | 153 |
| CHAPITRE 11 : DISCUSSION & COMMENTAIRE..... | 155 |
| Recommandations et perspectives..... | 176 |
| Conclusion..... | 179 |
| Les planches..... | 181 |
| Les annexes..... | 184 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 191 |

Liste des figures :

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Origine des gonades (5 ^{ème} semaine) | 08 |
| Figure 2 : Vue latérale de la crête urogénitale chez un embryon de 05 semaines.... | 09 |
| Figure 3 : Gonade indifférenciée chez un embryon de 06 semaine..... | 10 |
| Figure 4 : La différenciation ovarienne..... | 10 |
| Figure 5: Organisation spatiale de la gonade et des canaux chez les 02 sexes..... | 11 |
| Figure 6: Différenciation des organes génitaux externes..... | 13 |
| Figure 7: principales anomalies de l'utérus et du vagin..... | 14 |
| Figure 8: Anatomie de l'appareil génital féminin..... | 16 |
| Figure 9: Appareil génital féminin (coupe sagittale)..... | 17 |
| Figure 10: Organisation générale de l'ovaire..... | 18 |
| Figure 11: Le tractus génital féminin..... | 19 |
| Figure 12: Subdivision de la trompe utérine..... | 20 |
| Figure 13: Structure histologique de l'utérus..... | 21 |
| Figure 14: Aspect au speculum d'un col d'une femme nullipare. | 22 |
| Figure 15: Schéma du col chez la nullipare et la multipare..... | 22 |
| Figure 16: La paroi utérine..... | 23 |
| Figure 17: Structure histologique du vagin..... | 24 |
| Figure 18: Organe génitaux externe de la femme..... | 25 |
| Figure 19: Organisation générale de la glande mammair..... | 26 |
| Figure 20: Epithélium malpighien..... | 28 |
| Figure 21: Epithélium pavimenteux stratifié non kératinisé au niveau de l'exocol...29. | |
| Figure 22: Structure histologique de l'épithélium vaginal..... | 30 |
| Figure 23: Aspect de la jonction exo-endocervical..... | 31 |
| Figure 24: Epithélium cylindrique simple (endocol)..... | 31 |
| Figure 25: Cellules malpighiennes superficielles..... | 32 |
| Figure 26: Les cellules malpighiennes intermédiaires..... | 33 |
| Figure 27: Les cellules malpighiennes basales..... | 33 |
| Figure 28: Les cellules métaplasiques..... | 34 |
| Figure 29: Les cellules endocervicales..... | 35 |
| Figure 30: Les cellules endométriales..... | 35 |
| Figure 31: Macrophage..... | 36 |
| Figure 32: Les leucocytes..... | 37 |
| Figure 33: Les lymphocytes..... | 37 |
| Figure 34: Les hématies..... | 38 |
| Figure 35: Les lactobacilles..... | 38 |
| Figure 36: Follicules ovariens du primordial au follicule de De Graaf..... | 41 |
| Figure 37: Schéma du déroulement de l'ovogénèse..... | 42 |
| Figure 38: Régulation de la sécrétion des hormones ovariennes..... | 43 |

| | |
|--|-----|
| Figure 39: Les modifications cycliques de l'endomètre..... | 47 |
| Figure 40: Des coupes successives intéressant l'endomètre..... | 47 |
| Figure 41: Les modifications cycliques de la trompe utérine..... | 48 |
| Figure 42: Phase ovulatoire..... | 51 |
| Figure 43: atrophie ménopausique..... | 52 |
| Figure 44: Frottis cytolytique..... | 53 |
| Figure 45: frottis chez une femme porteuse de DIU..... | 54 |
| Figure 46: Dr Georges Papanicolaou..... | 56 |
| Figure 47: Matériel nécessaire pour la réalisation du frottis..... | 58 |
| Figure 48: Speculum en plastique..... | 58 |
| Figure 49: Mouchage du col..... | 58 |
| Figure 50: Prélèvement de l'exocol par la spatule d'Ayre..... | 60 |
| Figure 51: Prélèvement de l'endocol par la cytobrush..... | 60 |
| Figure 52: Etalement sur lame..... | 61 |
| Figure 53: Fixation des lames à la laque pour cheveux..... | 62 |
| Figure 54: Le frottis en milieu liquide..... | 63 |
| Figure 55: Classification de Bethesda et classification de Richart..... | 67 |
| Figure 56: Colposcope..... | 68 |
| Figure 57: Aspect du col d'une femme nullipare sans préparation..... | 69 |
| Figure 58: Aspect du col d'une femme multipare sans préparation..... | 70 |
| Figure 59: Aspect du col après application d'acide acétique à 2%..... | 70 |
| Figure 60: Aspect du col après coloration au Lugol..... | 71 |
| Figure 61: Pince à biopsie..... | 72 |
| Figure 62: Ectropion de la femme jeune..... | 74 |
| Figure 63: Le col de la femme ménopausée. | 74 |
| Figure 64: Les lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus..... | 76 |
| Figure 65: Cervicite à chlamydia trachomatis..... | 77 |
| Figure 66: Cervicite à Gardnerella vaginalis..... | 77 |
| Figure 67: Cervicite à trichomonas vaginalis..... | 78 |
| Figure 68: Cervicite à candida albicans..... | 79 |
| Figure 69: Frottis cervical : herpès génital..... | 79 |
| Figure 70: Le papillomavirus humain..... | 85 |
| Figure 71: Organisation génomique des HPV..... | 86 |
| Figure 72: Interactions des protéines E7 et E6 des HPV HR..... | 88 |
| Figure 73: Intégration des HPV à haut risque et mécanismes d'immortalisation..... | 90 |
| Figure 74: introduction de l'HPV dans l'épithélium pluristratifié..... | 98 |
| Figure 75: Une cellule koilocyte..... | 99 |
| Figure 76: Histoire naturelle du cancer du col utérin..... | 100 |
| Figure 77 : Age des patientes dans notre échantillon..... | 117 |
| Figure 78 : Répartition du groupe NORMAL+..... | 121 |
| Figure 79 : Répartition du groupe ASCUS+..... | 123 |
| Figure 80: Résultats de l'IVA..... | 126 |
| Figure 81 : Résultats d'IVL..... | 127 |
| Figure 82 : Représentation graphique des résultats colposcopiques..... | 128 |
| Figure 83 : Répartition des femmes selon la tranche d'âge et le diagnostic cytologique..... | 136 |

| | |
|---|------|
| Figure 84 : Répartition des femmes selon la profession et le diagnostic cytologique..... | 138. |
| Figure 85: Répartition des femmes selon l'âge des ménarches et le diagnostic cytologique..... | 140 |
| Figure 86: Répartition des femmes selon l'âge du mariage et le diagnostic cytologique..... | 142 |
| Figure 87: Répartition des femmes selon le nombre d'enfants et le diagnostic cytologique..... | 144 |
| Figure 88 : Répartition des femmes selon le nombre d'avortement et le diagnostic cytologique..... | 146 |
| Figure 89: Répartition des femmes selon la ménopause et le diagnostic cytologique. | 148 |
| Figure 90: Répartition des femmes selon les méthodes contraceptives et le diagnostic cytologique..... | 150 |
| Figure 91 : Répartition des femmes selon les antécédents d'infections génitales et le diagnostic cytologique..... | 152 |
| Figure 92 : Répartition des femmes selon l'immunodépression et le diagnostic cytologique..... | 154 |

Liste des abréviations :

ADC : adénocarcinome.

ADN : acide désoxyribonucléique.

ARN : acide ribonucléique.

ASCUS : atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée.

ASGUS : atypies des cellules glandulaires.

CI : carcinome invasif.

CIS : cancer in situ.

CIN : cervicale intra-épithéliale néoplasie.

Cm : centimètre.

CO₂ : dioxyde de carbone.

CPMC : centre pierre marie curie.

CIRC : centre international de recherche sur le cancer.

DIU : dispositif intra utérin.

E : early.

E6AP : l'ubiquitine ligase.

FCV : frottis cervico – vaginal.

FSH : hormone folliculo-stimulante.

HPV : Human papillomavirus.

HPV LR : Low risk.

HPV HR : High risk.

HSV : Herpes simplex virus.

HIV : Human immunodeficiency virus.

IO : indice oestrogénique.

IST : infection sexuellement transmissible.

IVA : inspection visuelle après application d'acide acétique.

IVL : inspection visuelle après application du Lugol.

JPC : jonction pavimento-cylindrique.

L : late.

L1 et L2 : protéines structurales.

LCR : long control region.

LIEBG : lésion intra-épithéliale de bas grade.

LIEHG : lésion intra-épithéliale de haut grade.

μ : micron.

MO : microscopie optique.

mm : millimètre.

ND : non déterminée.

Nm : nanomètre.

OMS : organisation mondiale de santé.

ORF : open reading frame.

OPC : oestroprogestative combinés.

P : protéine.

P53 : protéine transcriptionnelle.

Dépistage des lésions HPV pour prévenir le cancer du col de l'utérus à propos de 1000 cas

P130 : protéine régulatrice du cycle cellulaire.

PCR : polymérase chain reaction.

PF : premier frottis.

SCC : squamous cell carcinoma.

TBS : système de Bethesda.

TSS : technicien supérieur de santé.

ZR : zone de remaniement.

INTRODUCTION :

Le cancer du col reste redoutable à l'instar des affections néoplasiques. Chaque année dans le monde 500.000 nouveaux cas de cancers invasifs sont diagnostiqués et quelques 300.000 femmes en meurent. **(199)**

Dans les pays développés le cancer du col utérin se situe en 5^{ème} position dans l'ordre de fréquence après le cancer du sein, du colon, de l'estomac et du poumon, dans les pays en voie de développement, il est le plus fréquent des cancers féminins il entraîne une morbidité et une mortalité importantes **(148,42)**.

Pourtant ce cancer est le plus dépistable :

- Parce qu'il est accessible.
- Parce que ce cancer est précédé d'anomalies de l'épithélium : les lésions précancéreuses du col (condylomes, dysplasies ou néoplasie intra-épithéliales) dont le dépistage et le traitement permettent d'éviter l'évolution vers l'invasion.
- Mais aussi parce que l'histoire naturelle du cancer du col a montré que le temps de progression d'une lésion précancéreuse « intra-épithéliale » est généralement long, ce qui permet la prévention.

Dans les pays où le dépistage est organisé depuis une vingtaine d'années (Etats-Unis, Canada) l'incidence du cancer du col a diminué de 33% et la mortalité de 40%.**(148,58)**

Le frottis cervical reste la méthode de choix pour le dépistage de masse des néoplasies cervicales, malgré l'intérêt de plus en plus grandissant pour d'autres méthodes telles que la colposcopie, le dépistage et le typage viral par la biologie moléculaire et la vaccination contre le papillomavirus (HPV), virus désormais reconnu comme responsable de 90% des cancers du col. **(19,128)**

On estime que 97% des résultats anormaux du frottis cervico-vaginal (FCV) sont dus à l'infection au Papillomavirus, il existe de nombreuses souches différentes de l'HPV, certaines accroissent les risques de cancer de l'utérus tel que HPV (06, 11, 16,18).

Malgré la corrélation entre HPV à haut risque et cancer du col, 80% des infections sont asymptomatiques, et guérissent sans traitement **(128)**

La régression spontanée des lésions cervicales en rapport avec l'HPV survient généralement si les anomalies précancéreuses n'ont pas dépassé le stade du bas grade. Les taux de régression diminuent avec l'augmentation de la sévérité de la lésion. **(19)**

Le cancer du col de l'utérus qui est le problème le plus grave associé aux Papillomavirus génitaux, est facilement prévenu grâce à des frottis cervicaux de dépistage réguliers et au traitement des anomalies dépistées **(199)**.

Ce travail a pour objectif:

- ✿ Etudier la prévalence des lésions HPV dans la population Constantinoise.
- ✿ Etudier l'efficacité de la cytologie dans le dépistage des lésions dysplasiques et des cancers du col utérin et leur fréquence dans la population considérée, en corrélant ces résultats avec ceux de la colposcopie et l'histologie.
- ✿ Etudier les facteurs de risque lié au développement du cancer du col de l'utérus.
- ✿ Les perspectives d'avenir en vue d'une meilleure application des expériences acquises.

Ce travail sera exposé en deux parties:

- ✚ Dans la première partie sera faite une revue bibliographique sur L'appareil génital féminin, la pathologie cervico-utérine, le rôle et la place des virus inducteurs notamment les Papillomavirus Humains (HPV) dans l'histoire naturelle des lésions précancéreuses (dysplasies) et cancéreuses (carcinomes) du col utérin, et les principes généraux du dépistage préventif du cancer du col utérin.

✚ Dans la deuxième partie, nous rapporterons, commenterons et discuterons les résultats de 03 années de dépistage cytologique réalisé au Laboratoire d'Histologie-Cytologie et Biologie de la Reproduction du CHU de Constantine avant de conclure ce travail sur les recommandations en vue d'une lutte plus efficace contre ce fléau mondial, qui demeure un important problème de santé publique en ALGERIE ((1600 nouveaux cas/an)) **(9)**.

EPIDEMIOLOGIE :

Le cancer du col est le plus fréquent des cancers de la femme dans le monde, après le cancer du sein avec 470 000 nouveaux cas par an et 230 000 décès **(148,199)**.

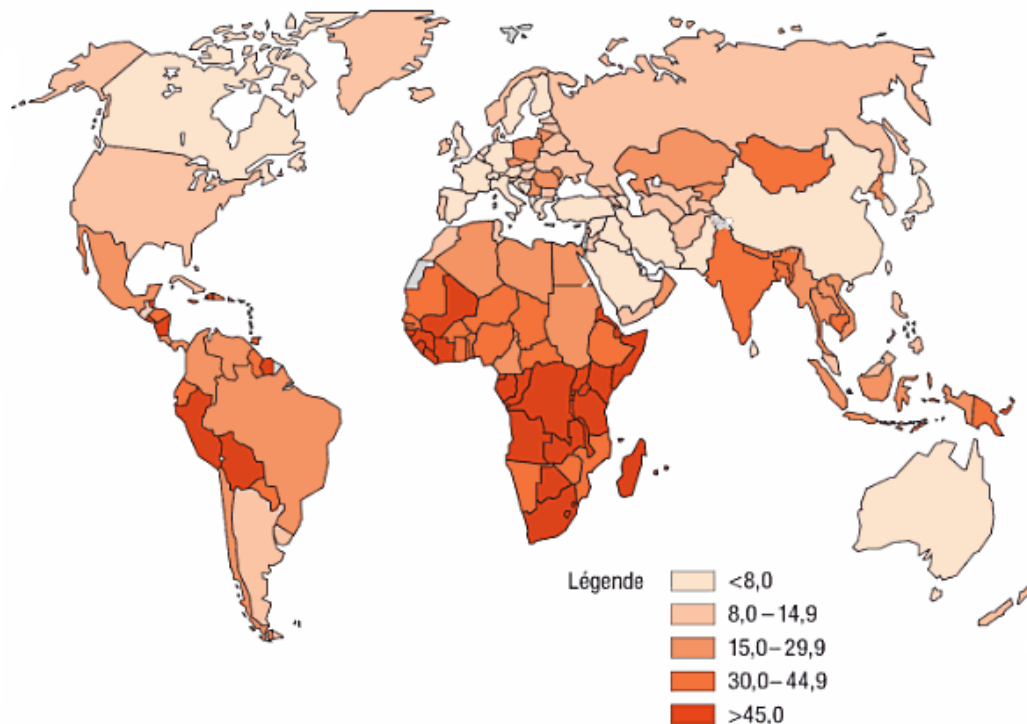
Il représente 10% des cancers féminins, il est très rare avant l'âge de 20 ans et sa fréquence augmente jusqu'à 50 ans puis se stabilise **(148)**.

Il existe une importante variation des taux d'incidence du cancer du col de l'utérus dans le monde, les taux les plus élevés sont observés dans le sud de l'Afrique, en Amérique centrale, en Amérique du Sud, et en Inde.

Des taux faibles sont observés en Amérique du nord, en Australie, au Moyen Orient et dans certains pays d'Europe **(148, 19,42)**.

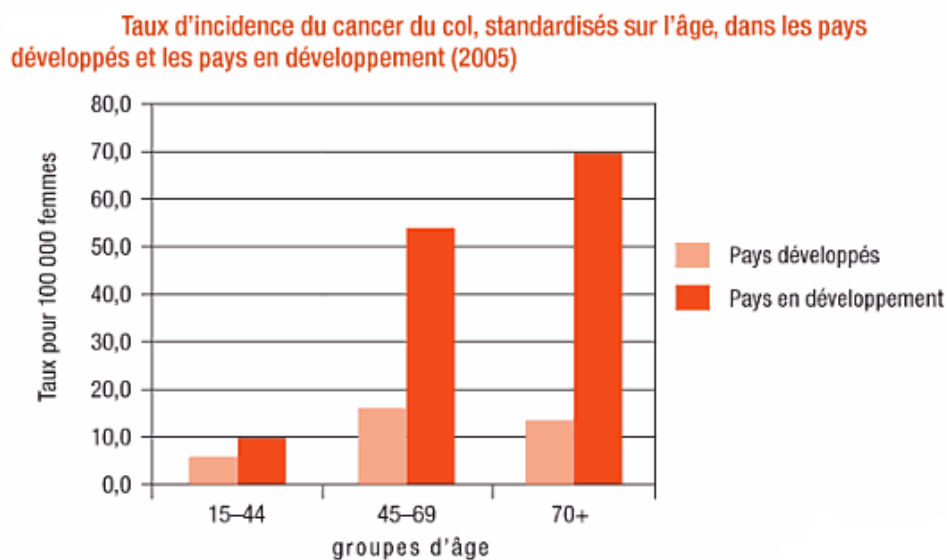
80% des décès par cancer du col surviennent dans les pays en voie de développement **(128, 42,199)**.

Taux d'incidence du cancer du col dans le monde pour 100 000 femmes (tous âges confondus), standardisés sur l'âge de la population standard de l'OMS (2005)



Dépistage des lésions HPV pour prévenir le cancer du col de l'utérus à propos de 1000 cas

La fréquence du cancer du col dépend de l'âge, l'incidence atteint un maximum entre 40 et 44 ans, et est à peu près stable ensuite ; au contraire la mortalité augmente avec l'âge **(148, 58,199)**.

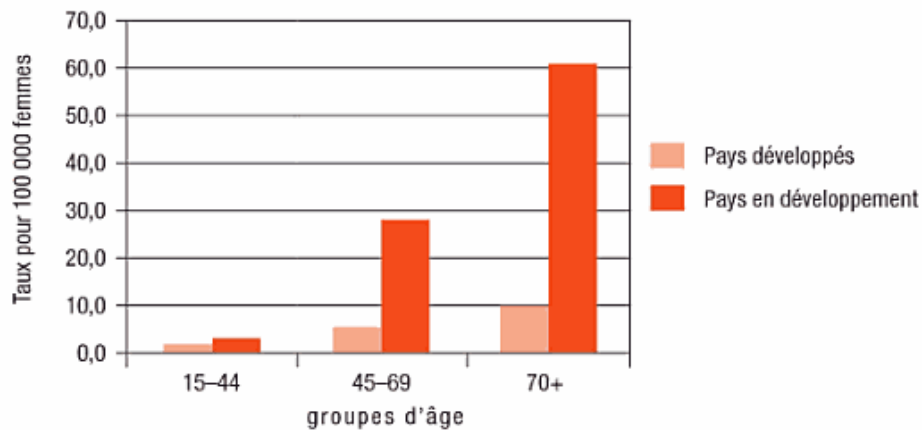


D'après : OMS. *Preventing chronic diseases : a vital investment*. Genève, 2005.

Au cours des trois décennies, les taux d'incidence du cancer du col ont chuté dans la plupart des pays développés, sans doute à cause des programmes de dépistage et de traitement. A l'inverse, dans la plupart des pays en développement, ces taux ont augmenté ou restés inchangés **(148, 128,58, 42)**.

Dépistage des lésions HPV pour prévenir le cancer du col de l'utérus à propos de 1000 cas

Taux de mortalité par cancer du col, standardisés sur l'âge, dans les pays développés et les pays en développement (2005)



D'après : OMS. *Preventing chronic diseases : a vital investment*. Genève, 2005.

Cette différence des taux d'incidence et de mortalité associés au cancer du col, entre pays développés et pays en développement, n'est que le reflet des fortes inégalités qui existent en matière de santé dans le monde et représente un véritable défi pour les systèmes de soins **(42,199)**.

CHAPITRE 1

DONNEES EMBRYOLOGIQUES

1. DEVELOPPEMENT EMBRYOLOGIQUE DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ :

L'appareil génital est composé de gonades ou glandes génitales produisant les gamètes et du tractus génital (voies génitales et organes externes) véhiculant les gamètes et permettant l'accouplement et la nidation.

L'appareil génital se différencie selon une chronologie précise qui passe inéluctablement par une phase initiale de développement identique chez les deux sexes « stade indifférencié » avant d'établir le dimorphisme sexuel **(193)**.

Chez l'être humain jusqu'à la moitié du 2^{ème} mois le développement de l'appareil génital est le même, que le sexe soit masculin ou féminin.

A cette date se trouvent donc réalisés des gonades, des voies génitales et des organes génitaux externes indifférenciés qui ultérieurement se différencient dans le sens masculin ou féminin **(168)**.

1.1. Différenciation des gonades :

Bien que le sexe de l'embryon soit déterminé dès le moment de la fécondation, les gonades n'acquièrent pas leurs caractères morphologiques males ou femelles avant la 7^{ème} semaine du développement **(155, 141,193)**.

1.1.1. Origine des gonades :

Les gonades sont d'origine mésodermique, elles se forment sur la face médio ventrale des mésonephros : reins embryonnaires, transitoire chez les mammifères, dégénérant pour laisser place aux reins définitifs : les métanephros **(141,193)** (fig.1).

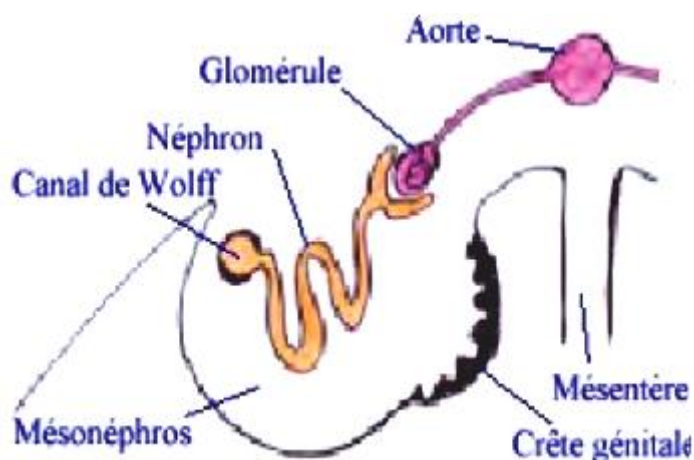


Figure (1) : Origine des gonades (5^{ème} semaine)

1.1.2. Crête génitale :

A la 4^{ème} semaine, les gonades apparaissent chez l'embryon sous forme d'une crête longitudinale (fig.2) due à une prolifération de l'épithélium cœlomique et à une condensation du mésenchyme sous-jacent **(155)**.

1.1.3. Cellules germinales primordiales :

Elles apparaissent au 21^{ème} jour chez l'embryon, et sont situées dans la paroi de la vésicule vitelline et au voisinage de l'allantoïde **(155, 141,193)**, puis elles migrent vers les crêtes génitales (action inductrice sur les gonades) (fig.2).

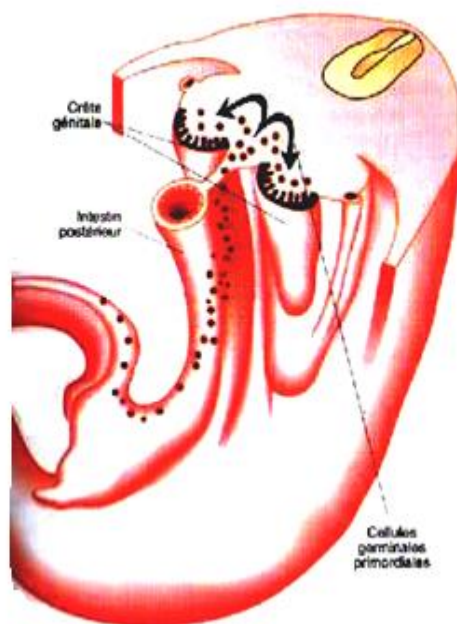


Figure (2) : Vue latérale de la crête urogénitale chez un embryon de 05 semaines.

1.1.4. Gonade indifférenciée :

Peu avant et pendant l'arrivée des cellules germinales primordiales dans la crête génitale, l'épithélium cœlomique prolifère activement et envahit le mésenchyme sous-jacent (fig.3).

Les cellules épithéliales se multiplient pour former un certain nombre de cordons de forme irrégulière : les cordons sexuels primitifs, qui entourent les cellules primordiales situées dans le mésenchyme **(155, 141,193)**.

Dans les 02 sexes, ces cordons restent en connexion avec la surface épithéliale et à ce stade du développement il est impossible de distinguer la gonade male de la gonade femelle **(193)**.

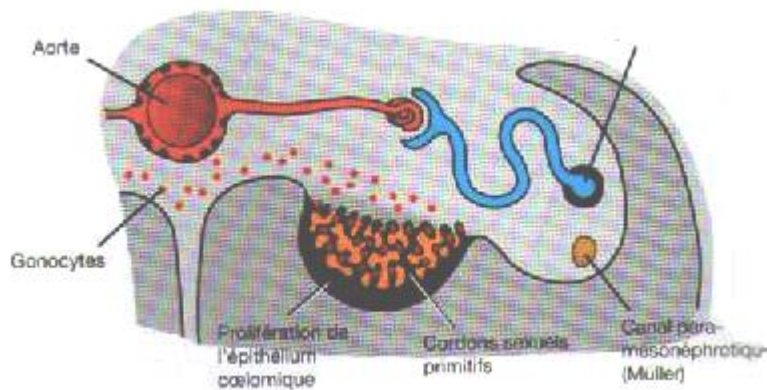


Figure (3) : Gonade indifférenciée chez un embryon de 06 semaines.

1.1.5. Les ovaires :

Les cordons sexuels primitifs sont segmentés par envahissement mésenchymateux en amas cellulaires irréguliers, l'épithélium superficiel de la gonade prolifère et donne les cordons sexuels corticaux (fig.4) contenant chacun un ou plusieurs gonocytes qui se transforment ensuite en ovogonies, tandis que les cellules épithéliales qui les entourent originaires de l'épithélium superficiel, formeront les cellules folliculaires **(155)**.

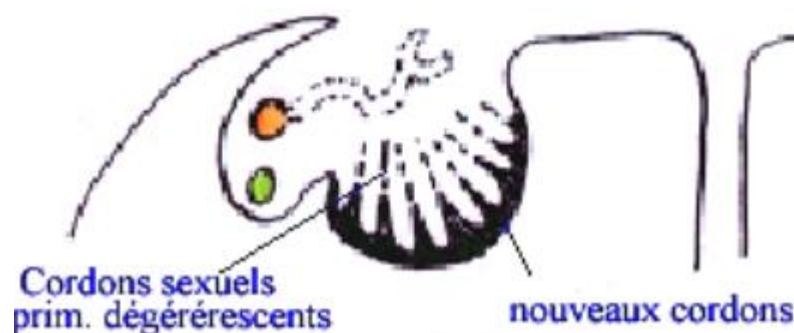


Figure (4) : La différenciation ovarienne.

1.2. Différenciation des voies génitales :

Cette différenciation est déterminée essentiellement par la présence d'hormones masculines testiculaires (155, 142,6).

1.2.1. Stade indifférencié des voies génitales :

A la 06^{ème} semaine du développement, les 02 embryons des 2 sexes possèdent 02 systèmes pairs de conduits génitaux :

- Les canaux de WOLFF.
- Les canaux de MULLER.

Le développement ultérieur des 02 canaux dépend du sexe de l'embryon (142,6) (fig.5).

- Si l'embryon est male : la voie génitale principale sera constituée par le canal de WOLFF et le canal de MULLER disparaît en presque totalité.
- Si l'embryon est femelle : le canal de MULLER persiste tandis que le canal de WOLFF disparaît en totalité, exception faite de quelques débris vestigiaux.

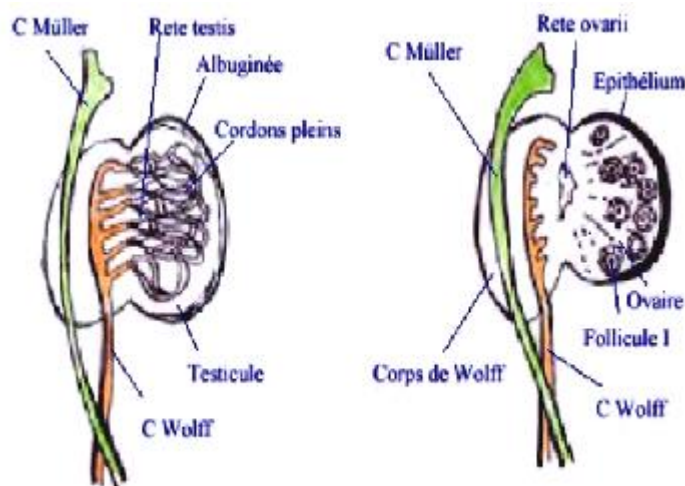


Figure (5) : Organisation spatiale de la gonade et des canaux chez les 02 sexes.

1.2.2. Les canaux de WOLFF:

Ne participent pas à la constitution des voies génitales féminines, il n'en restera que des vestiges **(155, 142,6)**.

1.2.3. Les canaux de MULLER :

L'utérus et le col sont d'origine Mullérienne, le vagin se développe à partir du sinus cloacal.

A la fin de la 8^{ème} semaine, les canaux de MULLER arrivent au niveau du sinus cloacal dont ils sont séparés par les bulbes sino-vaginaux qui formeront la plaque vaginale.

A la 9^{ème} semaine la plaque vaginale se creusera d'une lumière centrale qui sera à l'origine de la cavité vaginale.

De la 16^{ème} à la 20^{ème} semaine les 02 canaux de MULLER fusionnés viennent dans la plaque vaginale pour tracer le contour externe du col utérin **(155, 142,6)**.

Dés sa formation, le col utérin est donc constitué de 02 parties :

- L'exocol ou exocervix, revêtu par l'épithélium malpighien provenant de la colonne épithéliale vaginale d'origine cloacale.
- L'endocol ou endocervix tapissé de l'épithélium cylindrique dérivant initialement des canaux de MULLER.

1.3. Différenciation des organes génitaux externes :

Dans le sexe féminin, les modifications des organes génitaux externes sont moins profondes que dans le sexe masculin **(155,141)**.

1.3.1. Stade indifférencié:

Au cours de la 3^{ème} semaine du développement, les cellules mésenchymateuses provenant de la ligne primitive, migrent autour de la membrane cloacale pour former de chaque côté : le pli cloacale **(155, 141)**.

A la 6^{ème} semaine, les plis cloacaux se divisent en plis génitaux et en plis anaux.

1.3.2. Différenciation proprement dite :

Le tubercule génital s'allonge modérément et constitue le clitoris ; les plis génitaux ne se fusionnent pas et donnent les petites lèvres et les bourrelets génitaux s'accroissent de façon importante pour former les grandes lèvres (fig.6). La gouttière uro-génitale reste ouverte à l'extérieur et constitue le vestibule **(141)**.

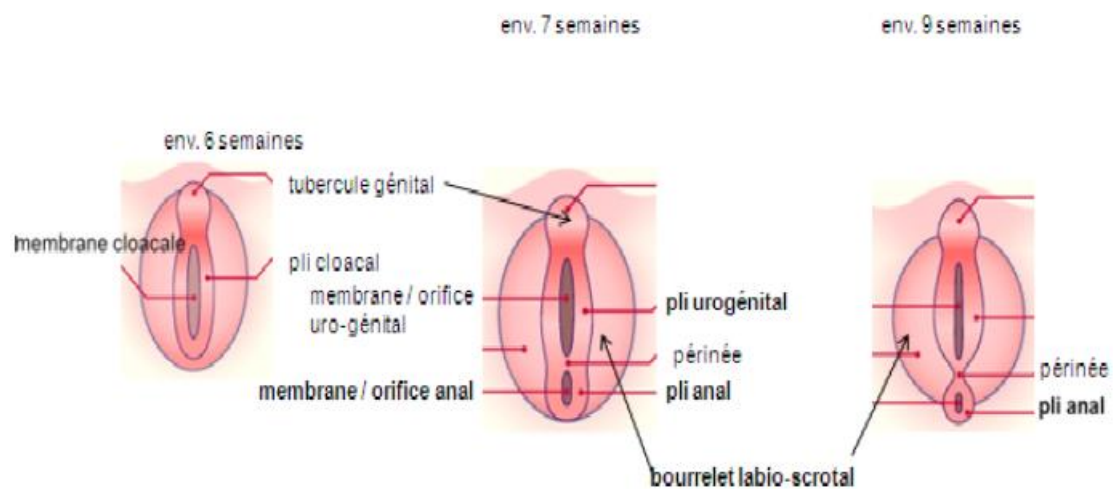


Figure (6) : Différenciation des organes génitaux externes.

1.4. Malformations congénitales:

1.4.1. Hypoplasie de l'ovaire :

Se voit dans le syndrome de TURNER, caractérisée par la présence dans la cellule de 45 chromosomes (44 autosomes + 01 chromosome X) **(155,142)**.

1.4.2. Dysgénésie gonadique simple:

Absence de formation d'ovaire **(142)**.

1.4.3. Testicule féminisant :

Cette anomalie est caractérisée par une formule chromosomique 44+XY mais des organes génitaux externes d'apparence féminine (155).

1.4.4. Pseudo-hermaphrodisme : état intersexuel.

Les gonades et les organes génitaux des 02 sexes sont présents chez le même individu (155,142, 6).

1.4.5. Duplication et atrésie du canal utéro-vaginal :

L'absence de fusion des canaux de MULLER localisée ou étendue à toute la longueur du canal (155, 6,193), explique les différentes variétés de duplication de l'utérus (fig.7) :

- Utérus entièrement dédoublé (utérus didelphe).
- Le fond utérin est légèrement échancré sur la ligne médiane (utérus arqué).
- Utérus possède 02 cornes (utérus bicorne).

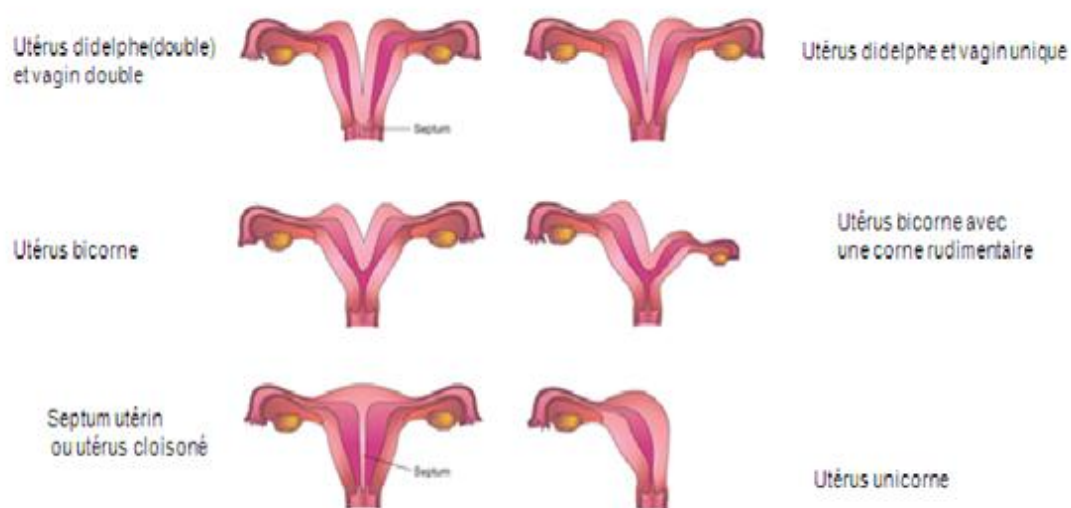


Figure (7) : principales anomalies de l'utérus et du vagin.

CHAPITRE 2

DONNEES ANATOMIQUES

2. ANATOMIE de l'APPAREIL GENITAL FEMININ :

L'appareil génital féminin peut être divisé en 03 unités structurales **(154)** selon une classification fonctionnelle (fig.8, 9) :

- Les ovaires.
- Le tractus génital.
- Les seins.

Les fonctions principales de l'appareil génital féminin sont les suivantes :

- La production de gamètes femelles : les ovules, par le processus de l'ovogénèse.
- L'accueil des gamètes males : les spermatozoïdes.
- La constitution d'un environnement approprié à la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde.
- L'expulsion du fœtus à maturité.
- La nutrition du nouveau-né.

Ces fonctions sont toutes sous le contrôle de mécanismes hormonaux et nerveux.

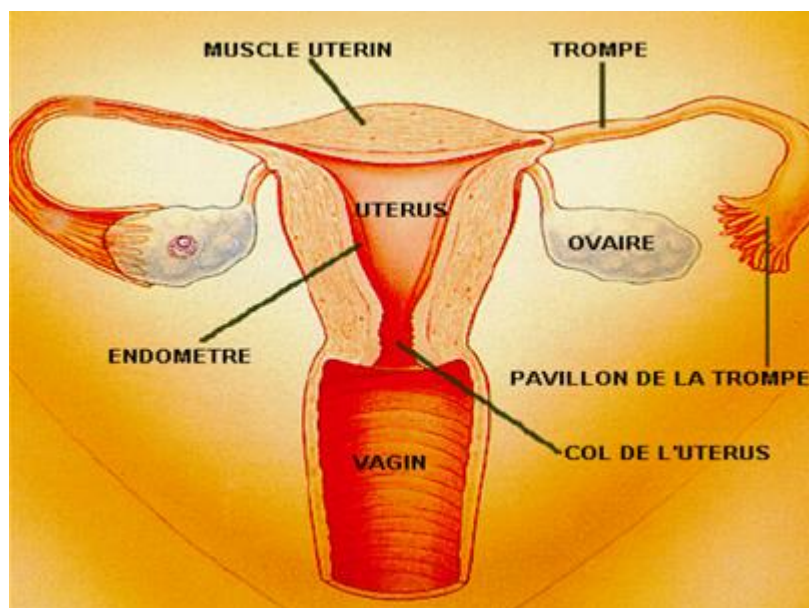


Figure (8) : Appareil génital féminin (vue de face).

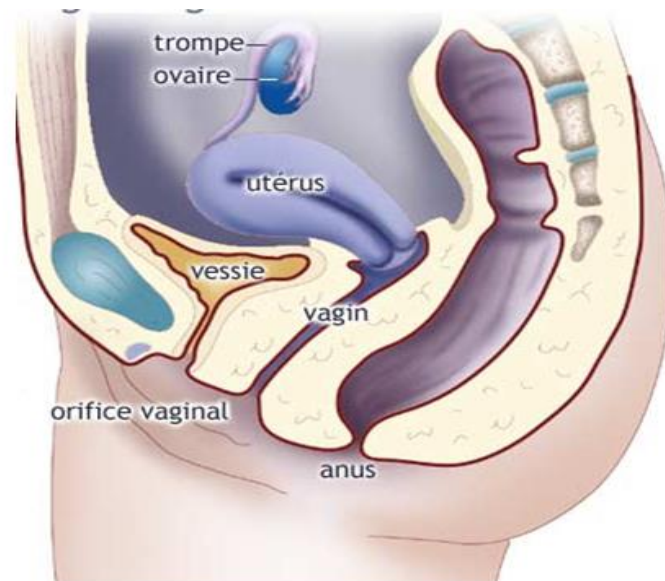


Figure (9) : Appareil génital féminin (coupe sagittale).

2.1. Les ovaires:

Les ovaires sont des organes pairs, aplatis, ovales, encapsulés, se situent dans la cavité pelvienne, l'un à droite, l'autre à gauche (**63,131**).

L'ovaire mesure 1 cm de largeur sur 3 cm de longueur. Il est partiellement recouvert par le pavillon de l'oviducte (trompe de Fallope).

Une coupe de l'ovaire offre à décrire de l'extérieur vers l'intérieur : (fig.10)

- l'albuginée : c'est un tissu conjonctif qui enveloppe l'ovaire.
- l'épithélium germinatif : c'est à partir de cet épithélium que dérivent les cellules folliculaires qui entourent les follicules primordiaux.
- le cortex ovarien : il occupe la partie périphérique de l'ovaire, on y trouve les différents stades de la folliculogénèse.
- la médullaire : elle constitue la partie centrale de l'ovaire. Elle est composée de tissu conjonctif lâche, riche en vaisseaux sanguins, lymphatiques ainsi que des nerfs.

L'ovaire est suspendu à l'utérus par le ligament large ou utéro-ovarien, il est irrigué par les artères ovarique et utérine.

Assure deux fonctions essentielles :

- La production d'ovocytes matures (ovules) : fonction exocrine.
- La sécrétion d'hormones stéroïdes (œstrogènes et progestérone) : fonction endocrine.

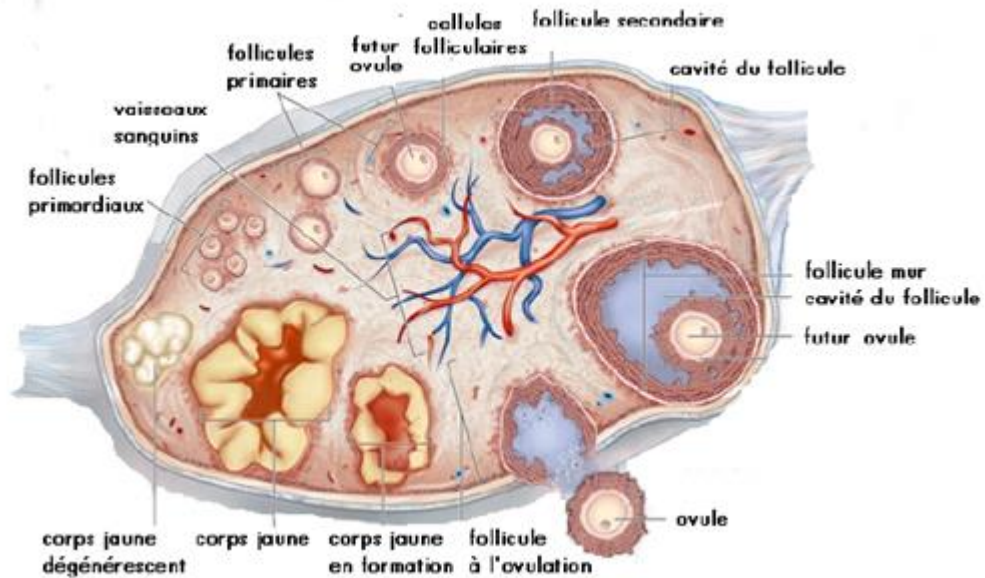


Figure (10) : Organisation générale de l'ovaire.

2.2. Le tractus génital :

Le tractus génital comporte les trompes, l'utérus et le vagin (**154, 63, 131**), qui ont tous la même structure de base : une muqueuse, une musculature lisse et une couche externe de tissu conjonctif (fig.11).

Ce tractus présente des variations morphologiques, cycliques, hormono dépendantes de la puberté à la ménopause.

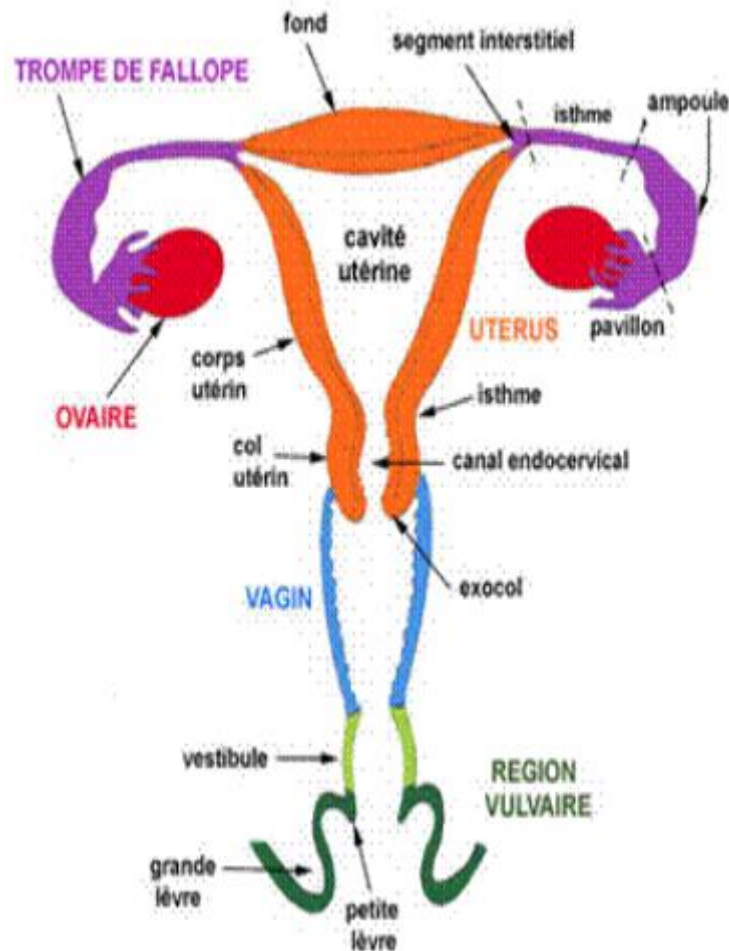


Figure (11) : Le tractus génital féminin.

2.2.1. Les trompes utérines ou trompes de FALLOPE :

Les trompes sont 02 conduits musculo membraneux d'environ 12 cm de long qui s'étendent des angles latéro-supérieurs de l'utérus aux ovaires.

Elles sont Composées depuis l'utérus de 04 portions **(154)** : (fig.12)

- Le pavillon : évasé hérissé de franges situé au dessous de l'ovaire.
- L'ampoule : dilatée fait suite au pavillon.
- L'isthme : partie moyenne.
- Le segment intra-mural : ou partie interstitielle, située dans l'épaisseur de la paroi utérine.

La lumière des trompes de Fallope est tapissée par un épithélium de revêtement, dont la forme est fonction du cycle menstruel.

Les trompes sont irriguées par les artères tubaires

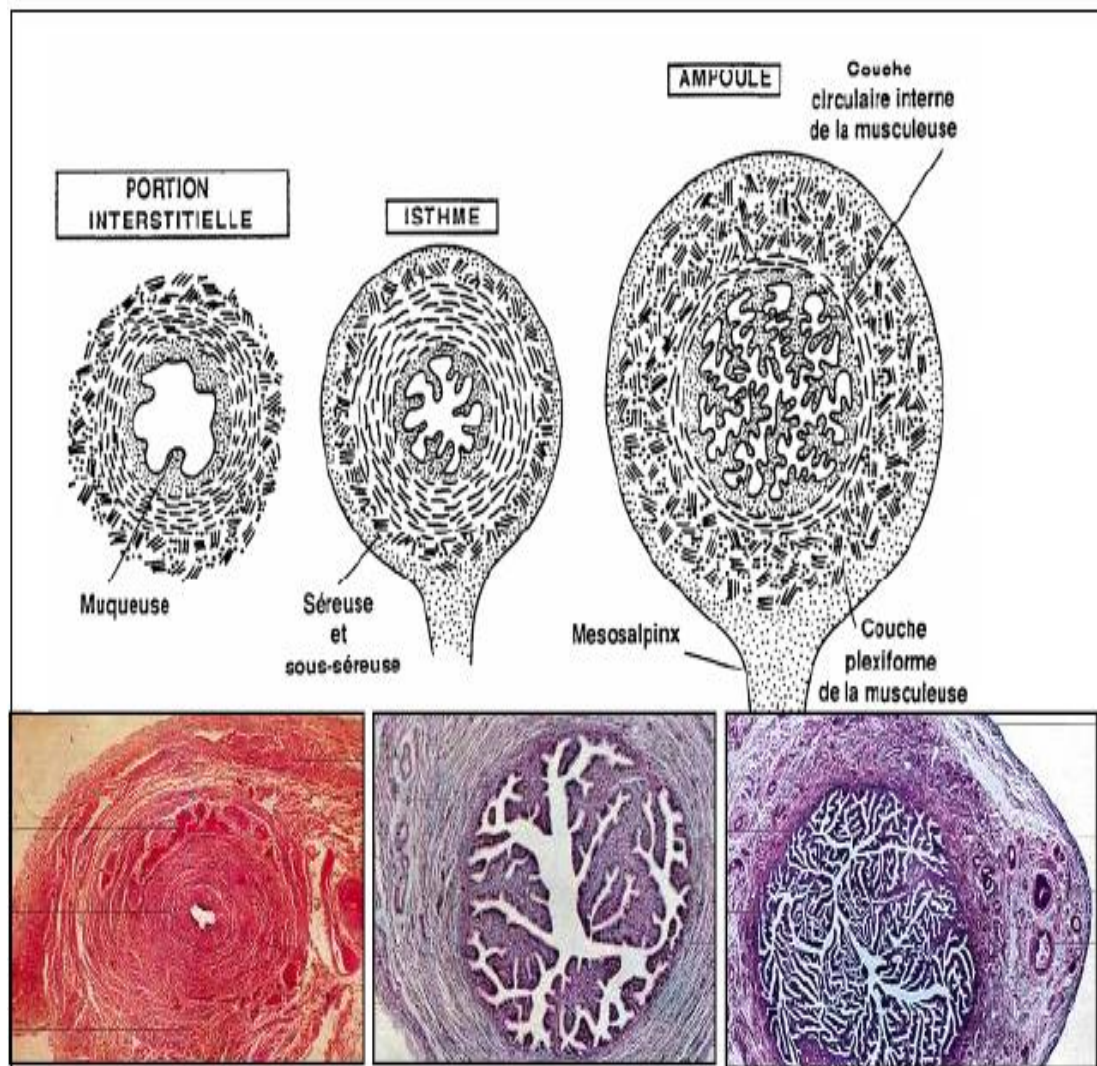


Figure (12) : Subdivision de la trompe utérine.

2.2.2. L'utérus :

L'utérus est un organe médian, impair, situé dans le petit bassin, entre la vessie en ventral, et le rectum en dorsal, il mesure 6 à 7 cm de longueur sur 4 cm de largeur.

Il présente dans sa partie moyenne un léger rétrécissement, l'isthme utérin qui sépare l'utérus en 2 parties **(154,63)** : (fig. 13)

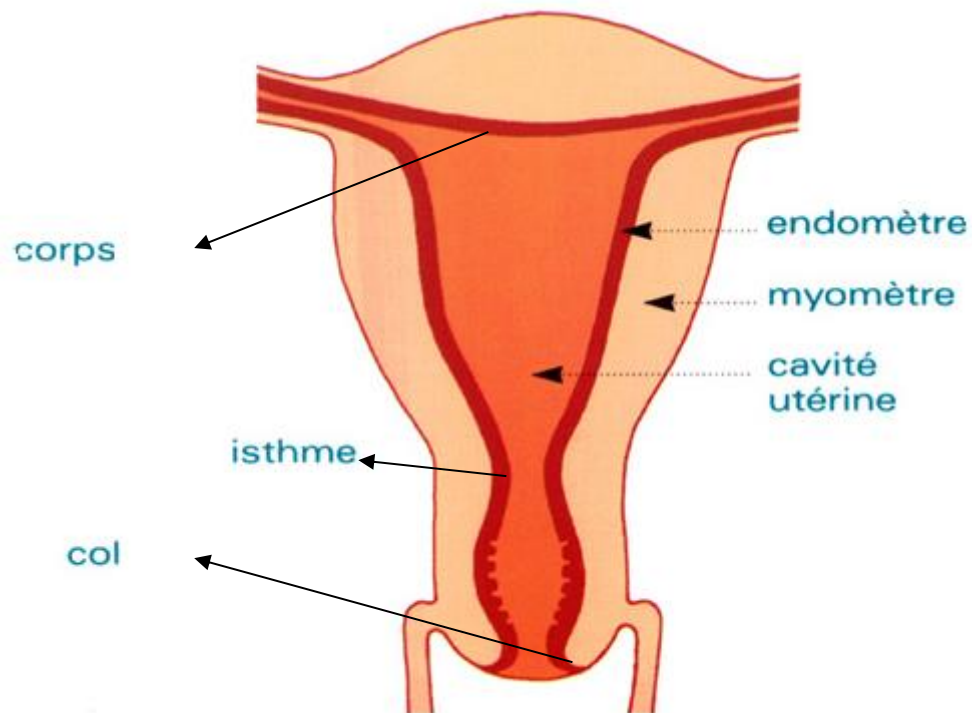


Figure (13) : Structure histologique de l'utérus.

- **le corps utérin :**

- De forme conique et aplati d'avant en arrière.
- 02 faces : ventrale et dorsale.
- deux bords latéraux.
- Rectiligne transversalement chez la nullipare et convexe chez la multipare.

- **le col utérin :**

- Cylindrique, un peu renflé à sa partie moyenne.
- Il est divisé en 2 portions par la zone d'insertion vaginale :
 - La portion supra-vaginale prolongeant le corps est visible dans la cavité pelvienne.
 - La portion intra-vaginale, est percée à son sommet d'un orifice : l'orifice externe du col qui se prolonge vers le haut, à l'intérieur de l'utérus, par le canal cervical.



Figure (14) : Aspect au spéculum d'un col d'une femme nullipare.

- Chez la nullipare : l'orifice est punctiforme (fig.14, 15).
- Chez la primipare ou multipare : l'orifice s'allonge transversalement avec une lèvre antérieure, une lèvre postérieure et 2 incisures latérales peu profondes. On parle alors de col « en museau de tanche ». (fig.15)

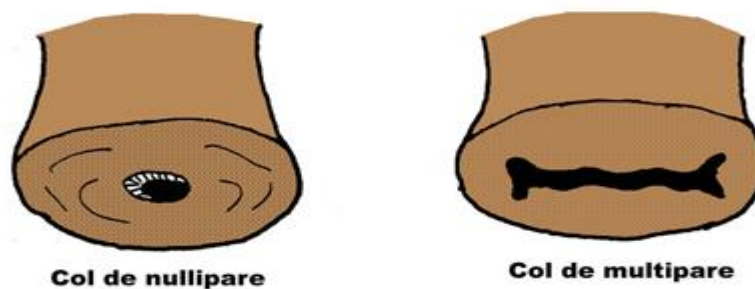


Figure (15) : Schéma du col chez la nullipare et la multipare.

La paroi utérine offre à décrire de l'extérieur vers l'intérieur. (fig. 16)

- **la séreuse** : c'est une adventice ou du péritoine selon l'endroit considéré.
- **le myomètre** : c'est une couche musculaire lisse et épaisse.
- **l'endomètre** : c'est une muqueuse dont l'épaisseur, la vascularisation et le rythme de sécrétion se modifient pendant le cycle menstruel.

L'utérus est irrigué par les artères utérines.

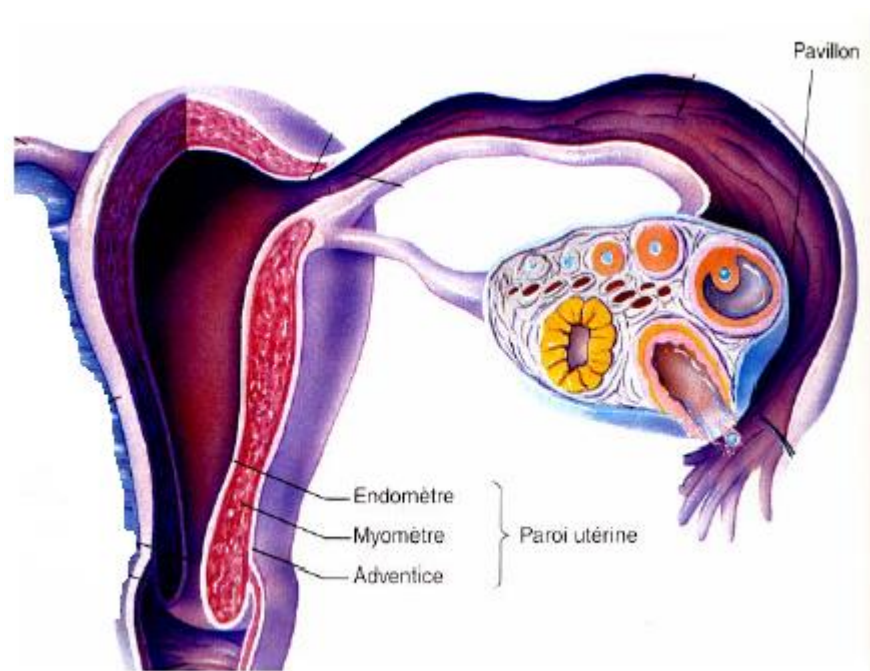


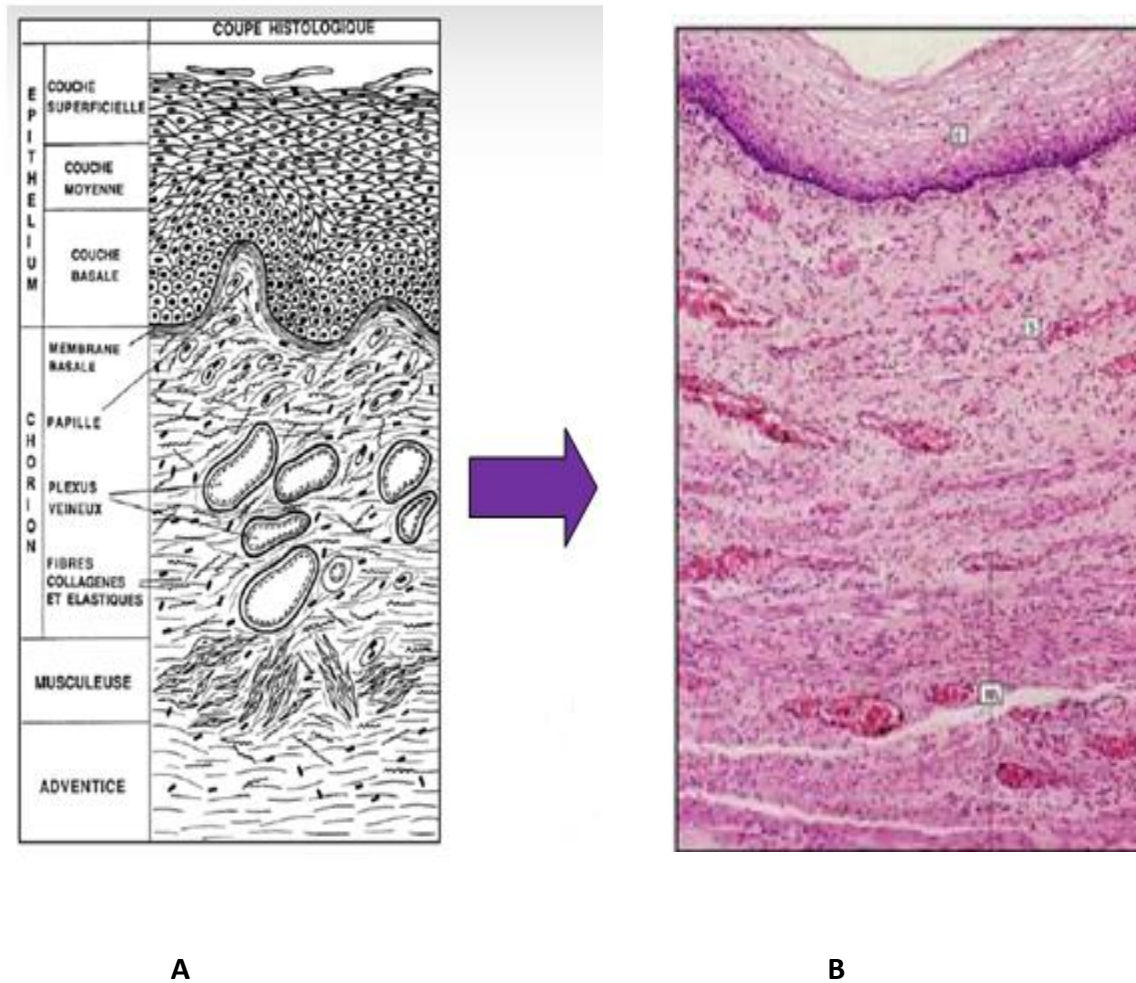
Figure (16) : La paroi utérine.

2.2.3. Le vagin :

C'est un conduit musculo-membraneux dont la paroi est constituée de 3 couches : muqueuse, musculuse et adventice. (fig.17)

- La muqueuse comporte un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé, qui est sensible aux variations des taux hormonaux ovariens (œstrogène + progestérone), et un chorion riche en fibres élastiques.
- La musculuse est formée de vaisseaux de fibres musculaires lisses à disposition circulaire interne et longitudinale externe.
- L'adventice se confond avec le tissu conjonctif environnant.

Les artères du vagin s'anastomosent et proviennent des artères utérines, vaginales et rectales moyennes.



A

B

Figure (17) : Structure histologique du vagin.

(A : schéma du vagin ; B : Aspect du vagin en MO, Objectif. 20X).

2.2.4. Les organes génitaux externes : (la vulve)

La vulve comprend le mont du pubis (le mont de Vénus ou pénil), les formations labiales (les grandes et petites lèvres), le vestibule et les organes érectiles **(154,131)** (fig.18).

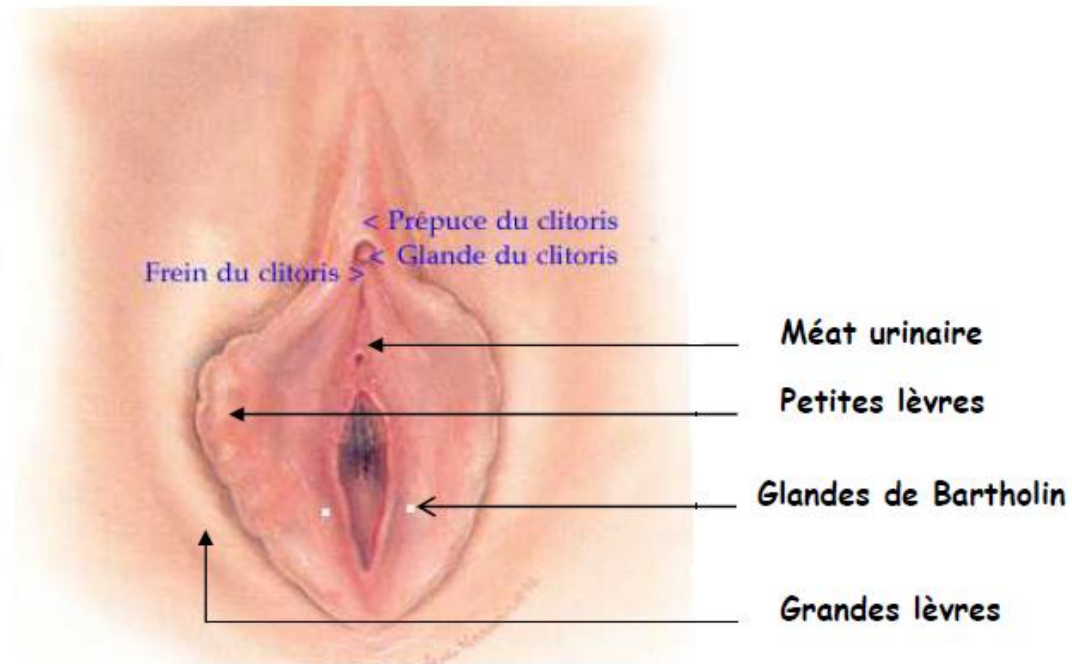


Figure (18) : Organe génitaux externe de la femme.

2.3. La glande mammaire : (63)

C'est une glande exocrine, elle assure après la parturition la production du lait nécessaire pour l'alimentation du nouveau-né.

Les glandes mammaires sont des caractères sexuels secondaires du fait de leur réceptivité aux hormones (ovariennes, placentaires et hypophysaires).

Glande tubulo-alvéolaire formée de 10 à 20 lobes entourés de tissu conjonctif et de tissu adipeux. (fig.19)

Chaque lobe est drainé par un canal excréteur : canal galactophore qui convergent vers le mamelon et s'ouvrent au niveau de l'area cribosa, puis ils sont ramifiés en canaux de plus en plus fins qui recueillent le produit de sécrétion des glandes tubulo-acineuses.

Chez la femme elles se développent à partir de la puberté, se modifient en fonction du climat hormonal (grossesse, allaitement) et involuent en même temps que l'ovaire.

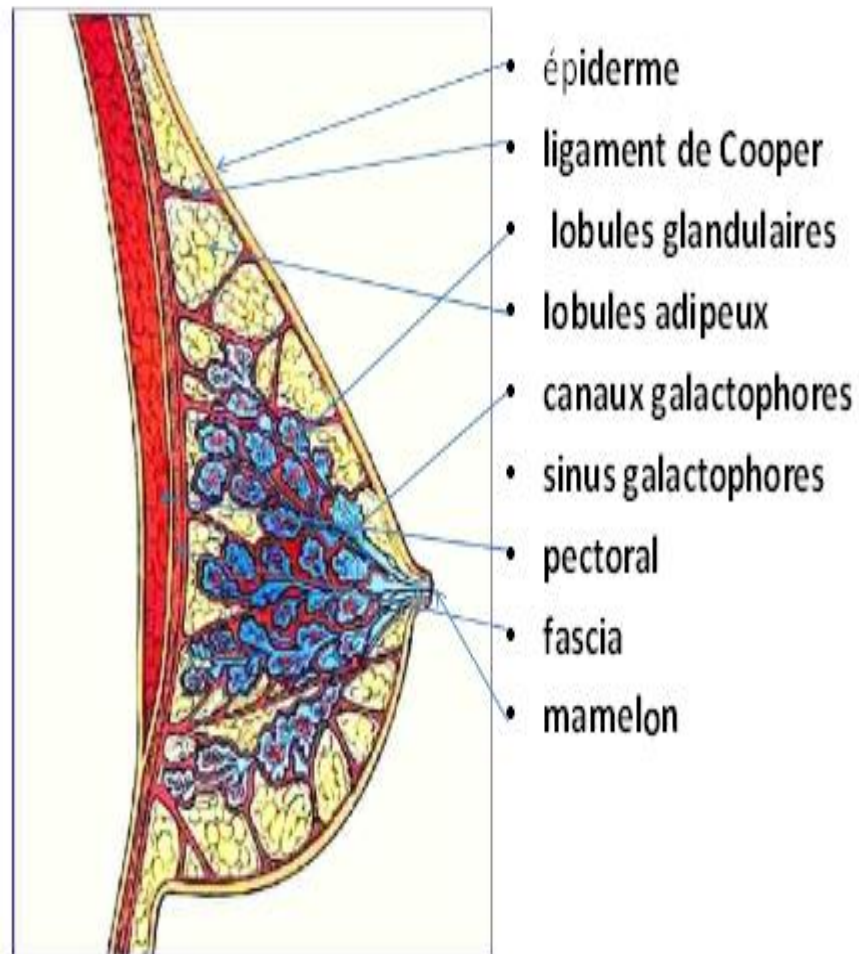


Figure (19) : Organisation générale de la glande mammaire.

CHAPITRE 3

DONNEES HISTO-CYTOLOGIQUES

3. HISTO-CYTOLOGIE DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ:

(107, 75, 138,90)

3.1. HISTOLOGIE DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ :

3.1.1. Epithélium malpighien ou pavimenteux stratifié kératinisé :

Il constitue l'épithélium cutané et se retrouve au niveau des grandes lèvres de la vulve et dans certains états pathologiques au niveau du vagin, du col utérin et de l'endomètre sous forme métaplasique (fig.20).

Le tissu de soutien est riche en glandes sudoripares, sébacées et follicules pileux.

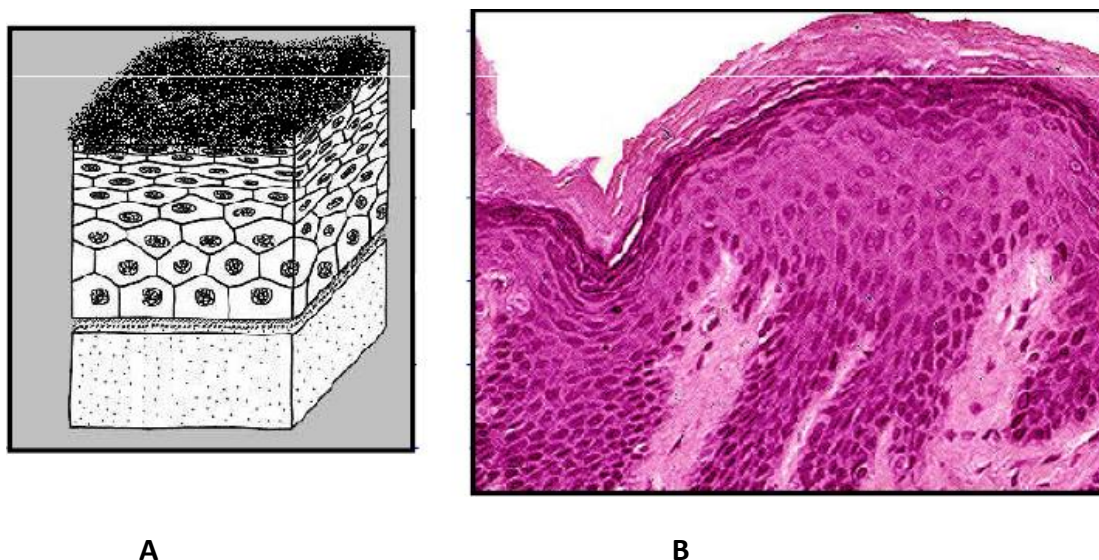


Figure (20) : Epithélium malpighien.

(A : schéma de l'épithélium malpighien ; B : aspect en MO, objectif.40X)

3.1.2. Epithélium pavimenteux stratifié non kératinisé :

Cet épithélium se retrouve au niveau des petites lèvres vulvaires, du vagin (fig.21) et de la partie externe du col (exocol).

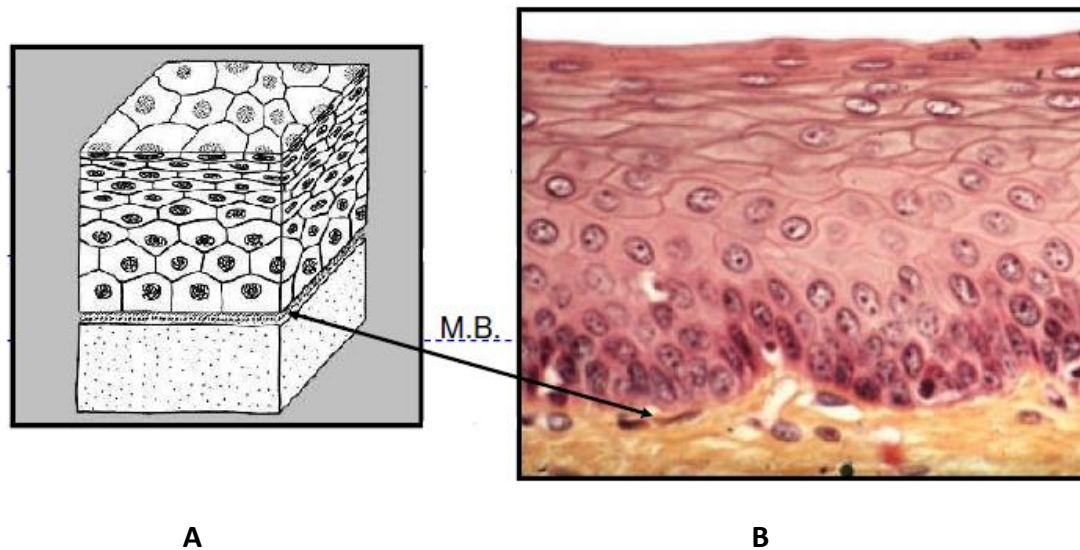


Figure (21) : Epithélium pavimenteux stratifié non kératinisé au niveau de l'exocol.

A : schéma de l'épithélium malpighien non kératinisé ; **B**: aspect en MO, objectif. 40X

Il est schématiquement divisé en 3 couches (fig.22):

- La couche basale :

Constituée d'une assise de cellules basales reposant sur la lame basale.

Ces cellules sont de forme arrondie (15μ de diamètre) à noyaux volumineux, fortement coloré, doté d'une chromatine fine.

Le cytoplasme est peu abondant, cyanophile, le rapport nucléo cytoplasmique est élevé, ces cellules permettent le renouvellement de l'épithélium en 04 jours environ.

- La couche parabasale :

Formées par des cellules plus volumineuses que les précédentes, elles sont rondes et mesurent 15 à 20μ de diamètre, à noyau volumineux et à cytoplasme cyanophile.

Se retrouvent très rarement sur les frottis car il faut un grattage total de la muqueuse pour le observer.

- La couche intermédiaire :

Forment la strate la plus épaisse de l'épithélium normale, composée de 5 à 10 assises de cellules plus volumineuses (30 à 40μ de diamètre) à noyaux arrondi, chromatine finement granuleuse ; le cytoplasme est cyanophile et contient du glycogène.

La présence de jonctions cellulaires explique le mode de desquamation en placards.

- La couche superficielle :

Elle représente l'étape ultime de la maturation cellulaire, comporte 3 à 4 assises de grandes cellules polyédriques (50μ de diamètre) le noyau est dense et pycnotique.

Le cytoplasme est clair éosinophile, riche en glycogènes.

La disparition des jonctions cellulaires favorise la desquamation cellulaire sous forme d'éléments isolés

- Le chorion :

Comporte de nombreux vaisseaux dans un tissu conjonctif, il s'agit d'un tissu nourricier et de soutien.

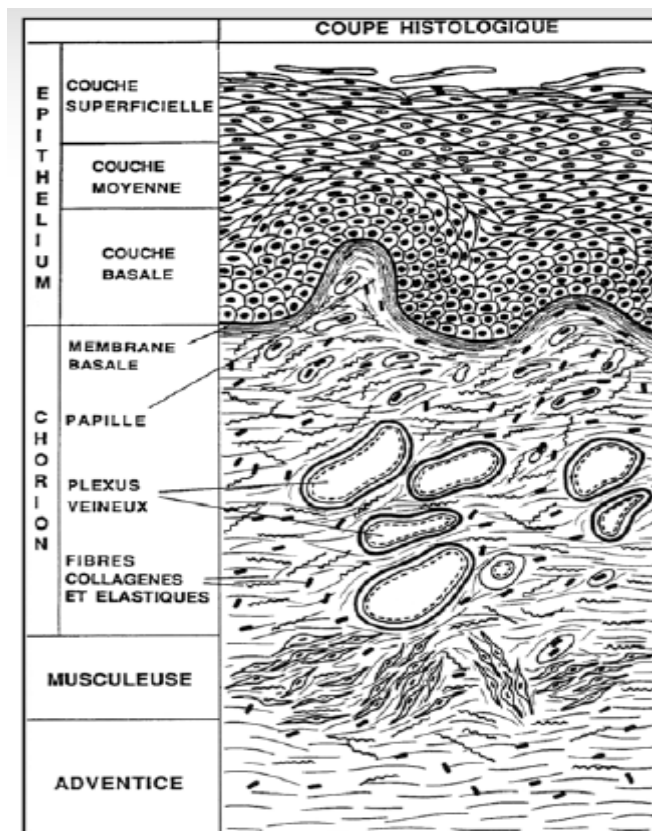


Figure (22) : Structure histologique de l'épithélium vaginal.

3.1.3. Jonction exo-endocervical : (Zone de transformation)

C'est le lieu de rencontre de l'épithélium malpighien et de l'épithélium cylindrique (fig.23)

Le terme *zone de transformation* a été introduit par la colposcopie, ce terme prend une signification particulière dans les processus néoplasiques du col utérin.

A l'état normal, cette zone se situe à l'orifice externe du col ; mais cette localisation varie avec l'âge chez la jeune femme, l'épithélium cylindrique déborde sur l'exocol et peut constituer un ectropion.

Chez la femme âgée, la zone de jonction remonte dans l'endocol.



Figure (23) : Aspect de la jonction exo-endocervical en MO, objectif. 20X.

3.1.4. Epithélium cylindrique endocervical :

Il est fait d'une assise de cellules de forme cylindrique (20 à 30 μ de diamètre) à noyau allongé, situé à la partie basale (fig.24).

Ces cellules sont cyanophiles et présentent parfois une bordure ciliée.

Ces cellules élaborent une sécrétion muqueuse qui constitue la glaire cervicale.

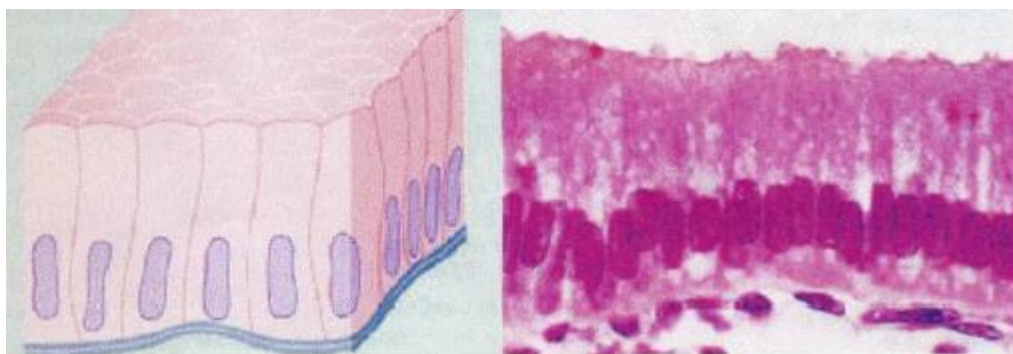


Figure (24) : Epithélium cylindrique simple (endocol).

A : schéma de l'épithélium cylindrique ; B : aspect en MO (objectif.40X)

3.2. CYTOLOGIE DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ : (107,75)

3.2.1. Les cellules malpighiennes :

3.2.1.1. Les cellules malpighiennes superficielles :

Ce sont des cellules de grande taille (40 à 60 μ de diamètre) d'aspect polyédrique, à noyau pycnotique ou violet, à cytoplasme clair, transparent, éosinophile ou cyanophile (fig.25).

Ces affinités tinctoriales varient suivant le degré de maturation de la cellule, elle desquame en placards ou sous forme isolée.

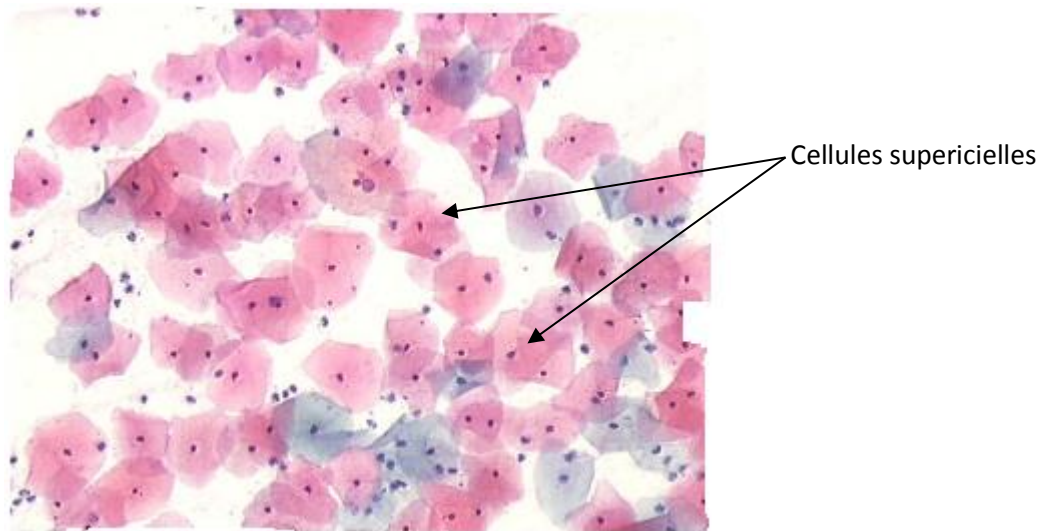


Figure (25) : Cellules malpighiennes superficielles (objectif.40X).

3.2.1.2. Les cellules malpighiennes intermédiaires :

Ce sont des cellules de taille moyenne (8 à 12 μ de diamètre) de forme polyédrique à cytoplasme cyanophile et noyau vésiculaire. (fig.26)

L'abondance des desmosomes dans les couches intermédiaires explique leur mode de desquamation en placards.

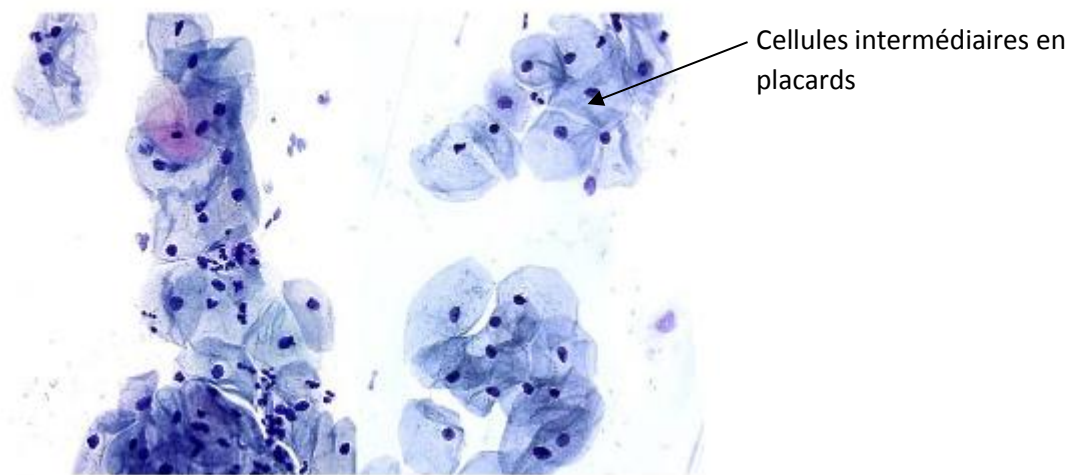


Figure (26) : Les cellules malpighiennes intermédiaires (objectif.100X).

3.2.1.3. Les cellules basales profondes :

Ces cellules sont les plus petites, rondes ou ovale à cytoplasme cyanophile foncé et à noyau rond, volumineux. (fig.27)

Elles ne se présentent pas normalement dans le frottis, elles ne se retrouvent quand cas d'érosion du col ou lorsque le prélèvement a été vigoureux.

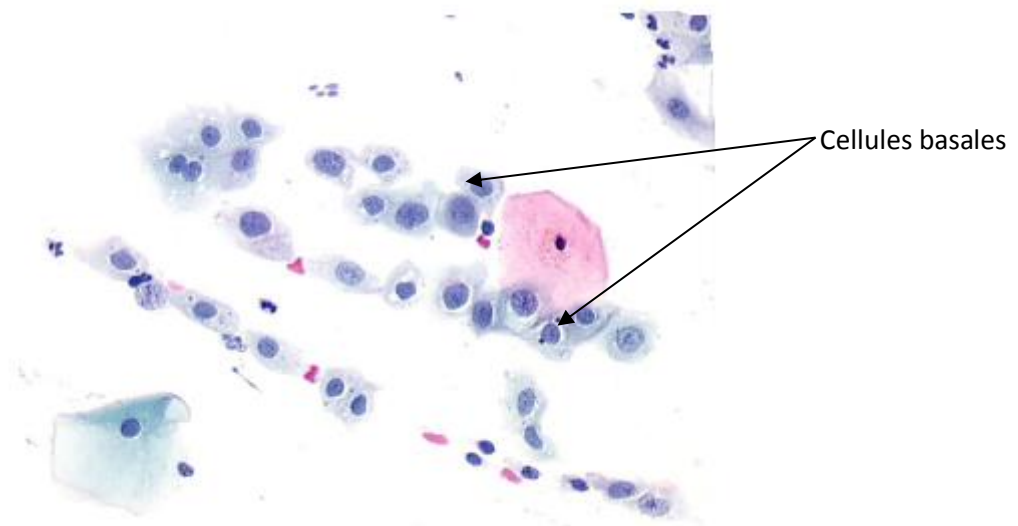


Figure (27) : Les cellules malpighiennes basales (objectif.100X).

3.2.1.4. Les cellules métaplasiques malpighiennes :

Ces cellules sont en général de type parabasal, elles sont isolées ou en placards.

Elles sont arrondies ou polygonales ont des contours bien arqués et un cytoplasme cyanophile dense ou parfois vacuolisé, les noyaux sont ronds ou ovales, la chromatine est finement granuleuse (fig.28).

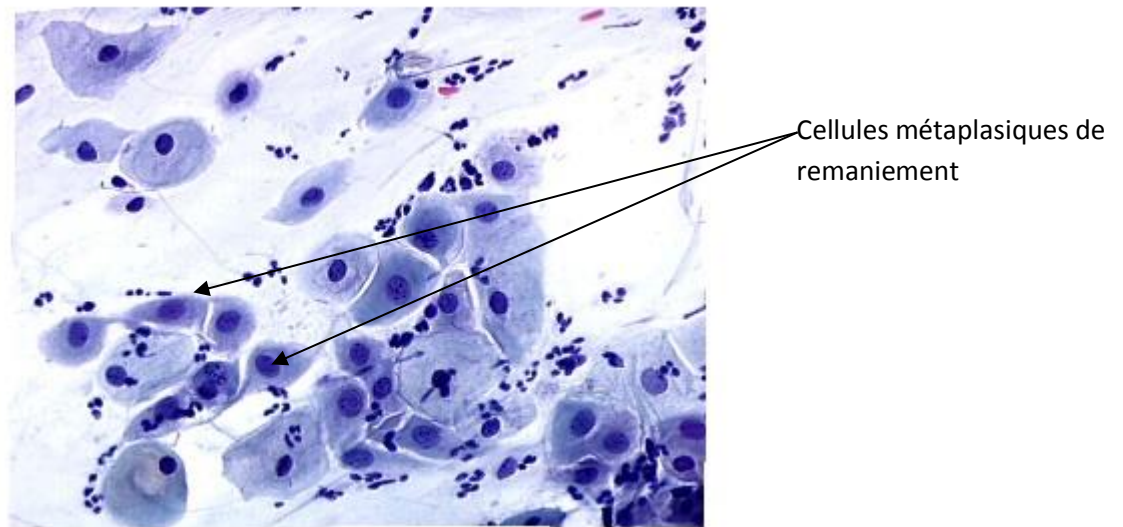


Figure (28) : Les cellules métaplasiques (objectif.100X)

3.2.2. Les cellules cylindriques endocervicales :

Les cellules cylindriques sont allongées ou arrondies (8 à 10 μ de diamètre), l'apparence de la cellule dépend de la phase du cycle menstruel.

Ces cellules desquament isolément ou en placards, leur présence est considérée comme un label de qualité obligatoire du prélèvement cervical (fig.29).

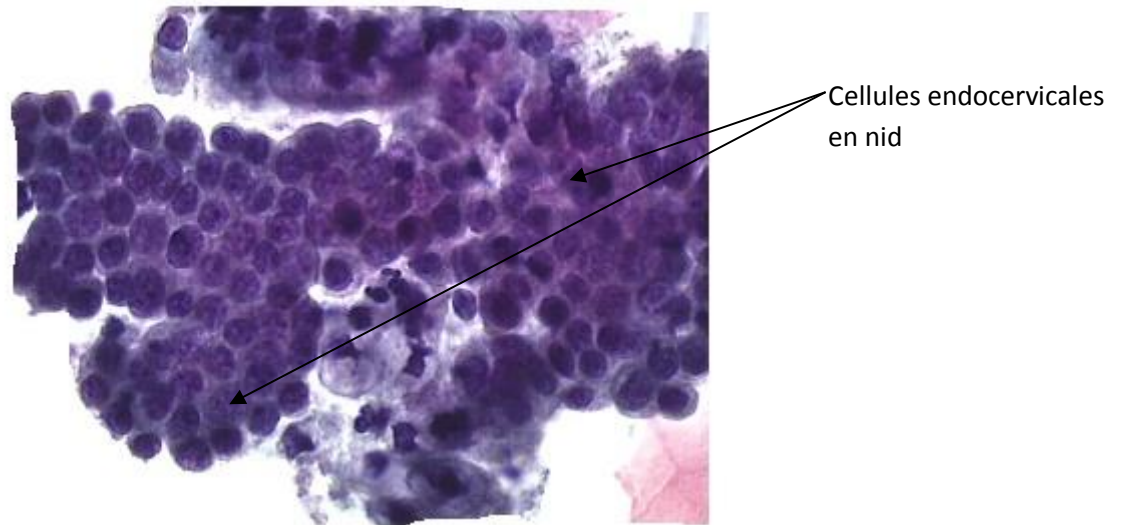


Figure (29) : Les cellules endocervicales (objectif.100X).

3.2.3. Les cellules endométriales :

02 types cellulaires proviennent de l'endomètre (fig.30) :

- La cellule cylindrique de l'épithélium de surface et du système glandulaire.
- La cellule du stroma ou chorion cytogène.

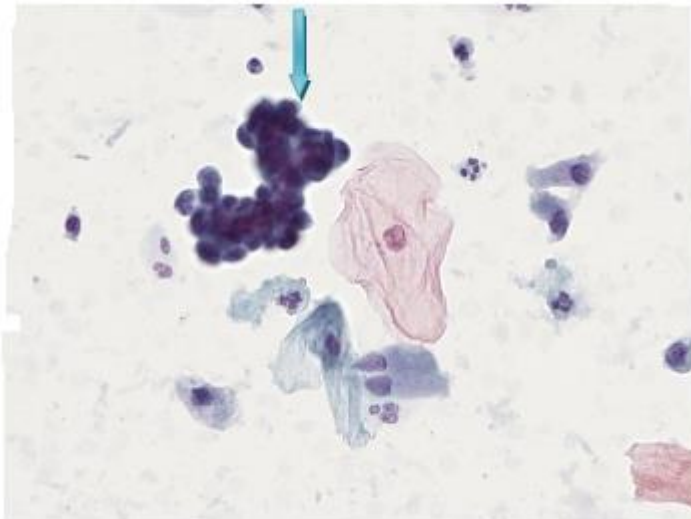


Figure (30) : Les cellules endométriales (flèche) objectif. 100X.

3.2.4. Les éléments cellulaires extra épithéliaux :

3.2.4.1. Les cellules conjonctives du stroma :

Ce sont des placards de petites cellules à noyaux arrondis ou allongés, à chromatine peu apparente, entourés d'un cytoplasme abondant, très cyanophile. Ces cellules dont la taille est inférieure à celle des cellules épithéliales des muqueuses proviennent du chorion sous jacent.

3.2.4.2. Les macrophages ou histiocytes :

Leur taille est supérieure à celle d'un leucocyte, leur noyau est souvent réniforme, leur cytoplasme est pale, cyanophile, spumeux ou vacuolisé (fig.31).

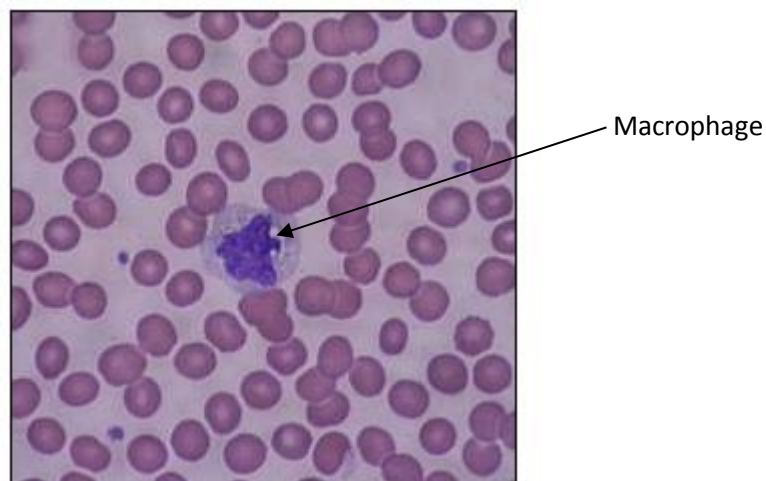


Figure (31) : Macrophage (MO, objectif.100X).

3.2.4.3. Les leucocytes:

Ont un diamètre de 8 à 10 μ et sont représentés par des polynucléaires et des leucocytes. (fig.32)

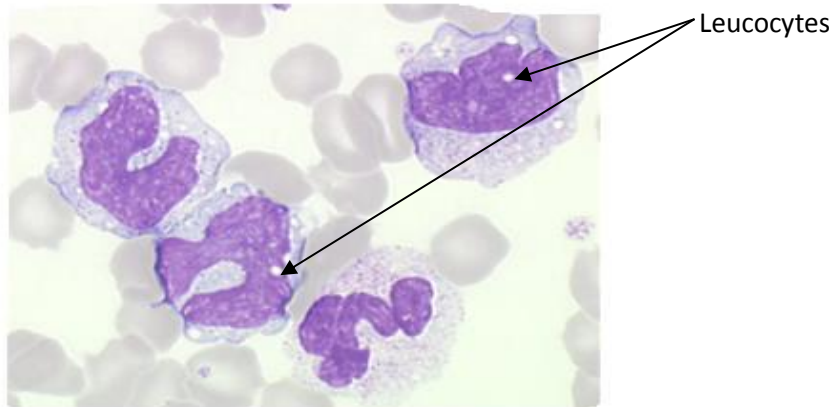


Figure (32) : Les leucocytes (MO, objectif.100X).

3.2.4.4. Les plasmocytes :

Caractérisés par leur noyau excentrique en « roue de charrette ». (fig.33)

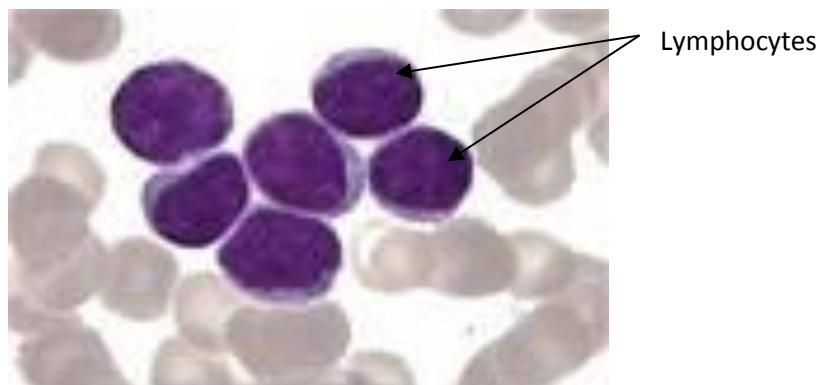


Figure (33) : Les lymphocytes (MO, objectif.100X).

3.2.4.5. Les hématies :

Peuvent apparaître intactes ou lysées, leurs présence sur les frottis peut avoir une signification clinique. (fig.34)



Figure (34) : Les hématies (MO, objectif.100X).

3.2.5. La flore vaginale normale :

La flore vaginale microbienne normale est dominée par les lactobacilles (bacille de Doderlein).

Ce sont des bâtonnets à Gram positif, non mobile et non encapsulés (fig.35).

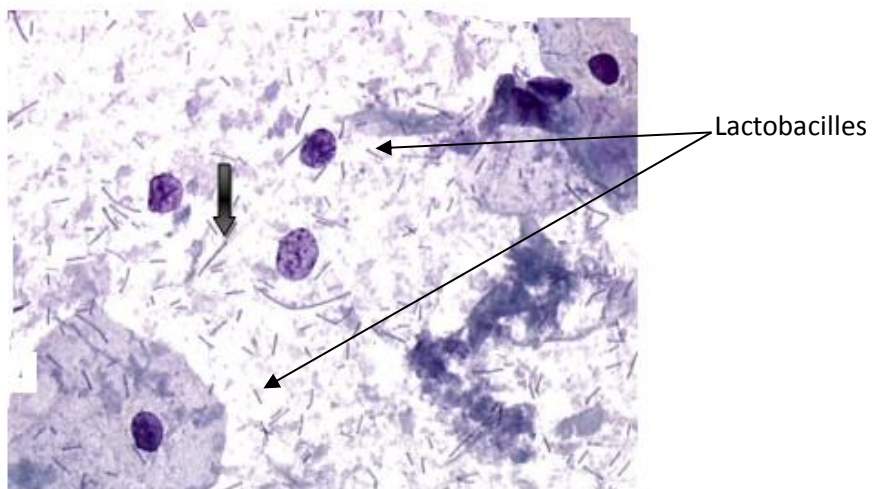


Figure (35) : Les lactobacilles (flèche) MO, objectif.100X.

CHAPITRE 4

PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ

4. PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ :

4.1. La folliculogénèse :

Dans la partie externe du cortex ovarien, se trouve un grand nombre (600 000 - 800 000) de follicules primordiaux. (fig.36) **(63,81)**

1. Chaque follicule primordial est formé d'un ovocyte I entouré d'une seule couche de cellules folliculaires pavimenteuses.

2. Formation des follicules primaires monocouches à partir de la puberté, avec à chaque cycle menstruel (environ 28 jours), la sécrétion cyclique de F.S.H. (Hormone folliculo-stimulante) par l'hypophyse initie et stimule le développement d'un petit nombre de follicules primordiaux (jusqu'à 20) ; ceux-ci se transforment en follicules primaires monocouches.

3. Formation des follicules secondaires:

La sécrétion continue du F.S.H. induit la multiplication des cellules folliculaires qui se stratifient et forment la granulosa, ainsi que la croissance de l'ovocyte.

L'ovocyte sécrète la zone pellucide qui est acidophile homogène et formée de glycoprotéines, elle sépare la granulosa de l'ovocyte.

Les cellules de la granulosa autour de la zone pellucide forment la corona radiata.

La formation de la thèque folliculaire est due à la croissance des cellules du stroma ovarien qui entourent les follicules.

Avec la croissance des follicules, la thèque folliculaire se divise-en : thèque externe et thèque interne.

4. Formation du follicule antral :

Durant leur croissance, les follicules se dirigent vers la région profonde du stroma du cortex.

La granulosa est formée de 6 - 12 couches, des espaces remplis de liquide apparaissent entre les cellules de la granulosa, ces espaces confluent pour former une cavité appelée l'antra.

5. Follicules tertiaires (de De Graaf) :

La croissance d'un seul follicule forme le follicule de De Graaf, il se trouve dans toute l'épaisseur du cortex et produit une élévation sur la surface de l'ovaire.

Juste avant l'ovulation, l'ovocyte I complète la 1ère division méiotique : L'ovocyte II ainsi que le 1er globule polaire en résultent.

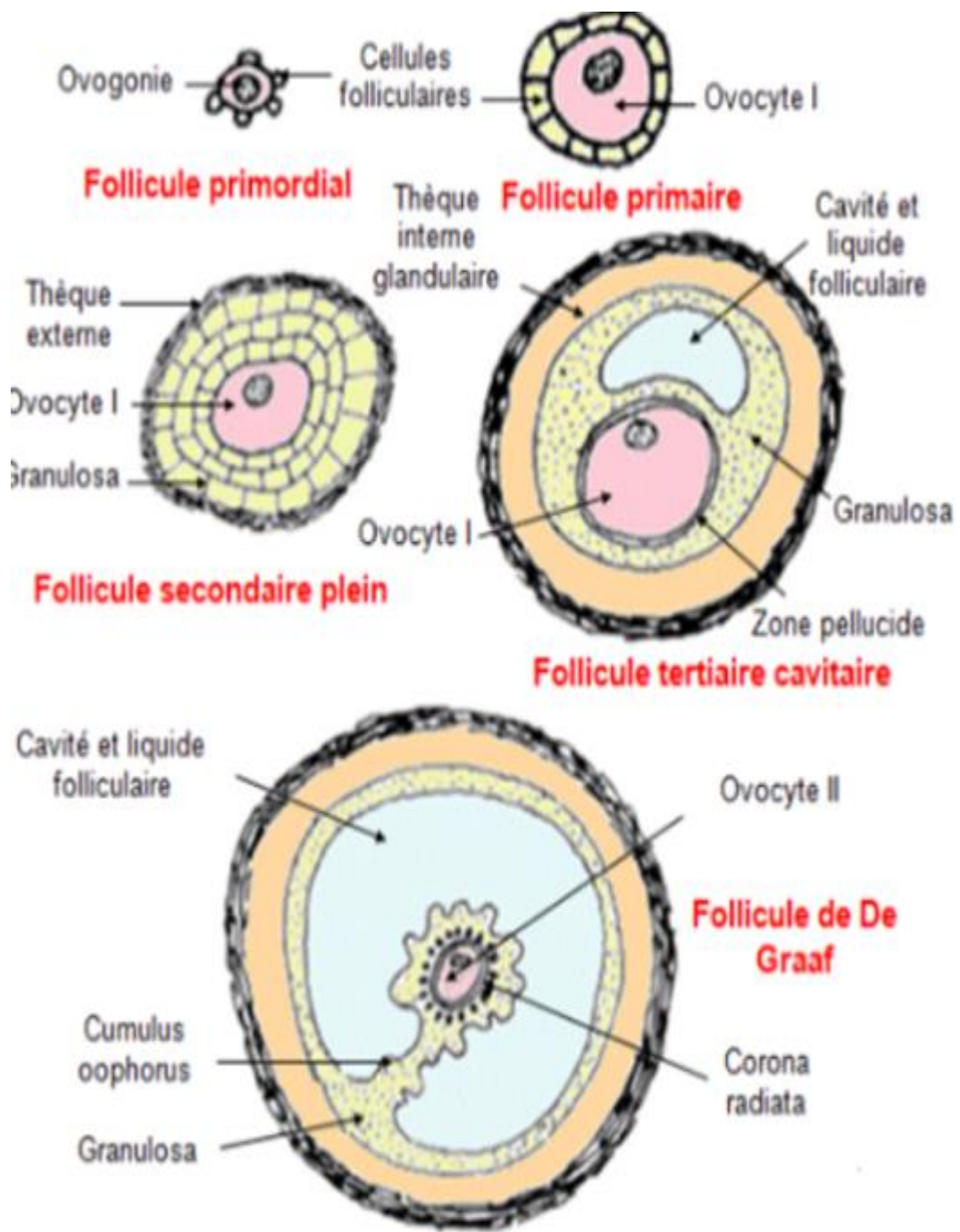


Figure (36) : La folliculogénèse.

4.2. L'ovogénèse : (103)

1. Les ovogonies sont les cellules germinatives, chez le fœtus féminin, au cours du 2^e trimestre de la grossesse, toutes les ovogonies augmentent de taille et se nomment ovocytes de 1^{er} ordre (ovocytes I).
2. Les ovocytes I commencent la prophase de la 1^{ère} division méiotique; ils restent bloqués à cette phase jusqu'à ce que les cycles ovariens et menstruels commencent à la puberté (fig.37).
3. A chaque cycle quelques-uns des ovocytes I continuent à se développer, juste avant l'ovulation, l'ovocyte I complète la 1^{ère} division méiotique.
Résultats : formation de l'ovocyte du 2^e ordre (ou ovocyte II) ainsi qu'un 1^{er} globule polaire (ce dernier contient l'excès du matériel génétique).
4. L'ovocyte II commence immédiatement la 2^e division méiotique, il s'arrête à la métaphase et ne se complète qu'en cas de fécondation.

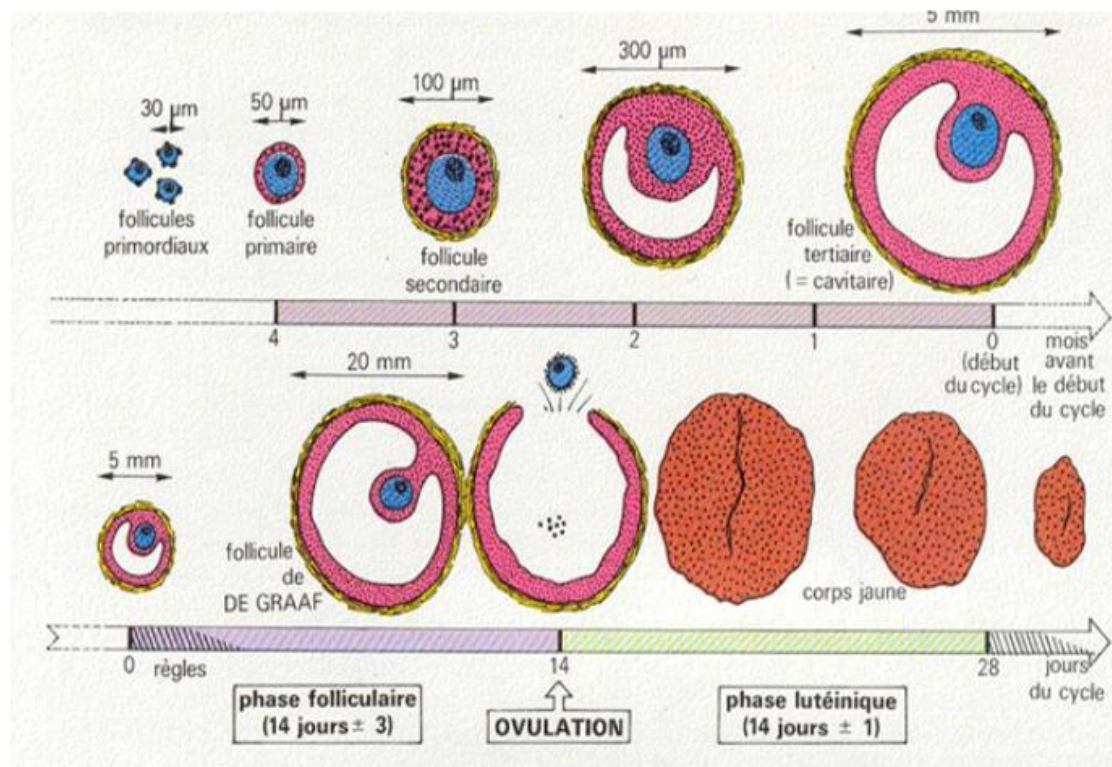


Figure (37) : Schéma du déroulement de l'ovogénèse.

4.3. Contrôle hypothalamo-hypophysaire :

L'activité ovarienne est dépendante de l'activité hypophysaire **(81)** (pour FSH et LH).

-Le taux de FSH : il augmente pendant la phase folliculaire (pré ovulatoire) puis donne un pic synchrone avec la LH pendant l'ovulation.

-Le taux de LH : le pic principal précède de 40 heures l'ovulation et permet la sécrétion de progestérone (fig.38)

- La FSH agit sur la croissance des follicules et sur la production d'œstradiol ; les hormones ovariennes exercent des rétrocontrôles négatifs sur la production de LH ou de FSH : la progestérone a un rétrocontrôle négatif sur la LH, les œstrogènes ont un rétrocontrôle négatif sur la production de FSH.

- Le GnRH : elle est synthétisée au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus, sa sécrétion est pulsatile (2 ou 3 coups par heure) et elle est répercutée sur les hormones hypophysaires.

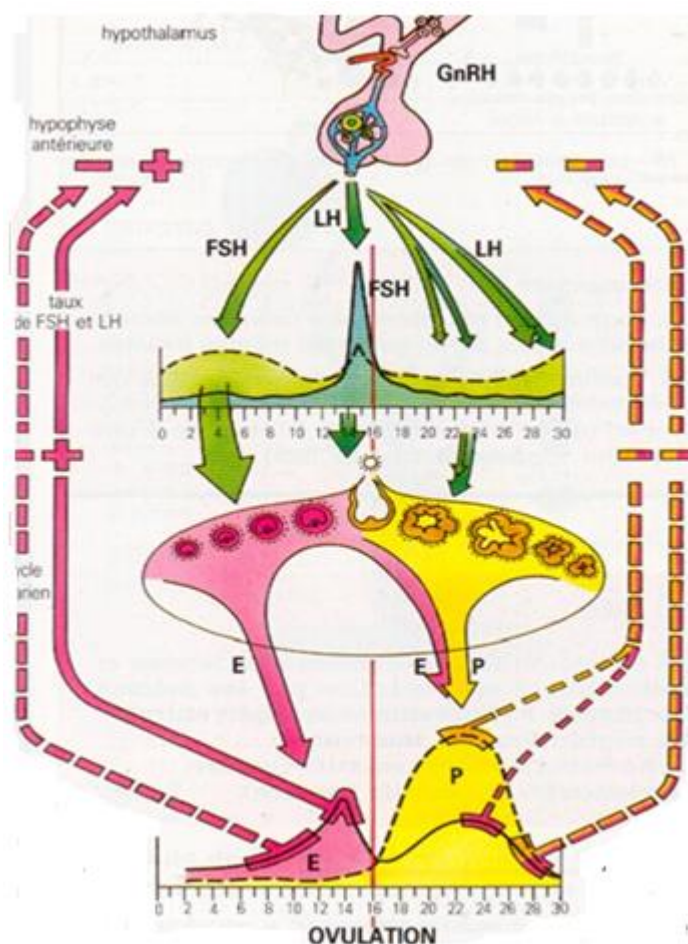


Figure (38) : Régulation de la sécrétion des hormones ovariennes.

4.4. Histo- physiologie hormonale:

L'ovaire sécrète quatre groupes d'hormones ; les œstrogènes, la progestérone, une petite quantité d'androgènes et le groupe de l'inhibine et cybernines.

Contrairement aux autres hormones, l'inhibine et les cybernines ne sont pas stéroïdiennes **(75,81)**.

4.4.1. Les œstrogènes :

Le col de l'utérus, le vagin et l'endomètre sont les 3 organes cibles les plus sensibles à l'action des hormones ovariennes.

- Au niveau du col utérin : les œstrogènes régulent l'ouverture de l'orifice interne du col de l'utérus (endocol).

Stimulent les sécrétions de la glaire cervicale (développement des cryptes) et en détermine ses caractères.

- En première partie du cycle :

Glaire abondante, transparente, filamenteuse ; ce qui permet l'ascension des spermatozoïdes et une fécondation.

- En deuxième partie du cycle :

La glaire cervicale devient collante, opaque, elle se tarit et forme un bouchon au niveau du col (le bouchon cervical qui est imperméable aux spermatozoïdes).

- Au niveau du corps utérin, elles favorisent le développement du muscle utérin et de la muqueuse utérine.
- Au niveau du vagin, les œstrogènes ont une action de régénération de prolifération et de maturation de la muqueuse vaginale elles entraînent l'apparition sur le frottis vaginal de cellules superficielles.

4.4.2. La progestérone :

La progestérone a une action de destruction et de desquamation des cellules vaginales superficielles.

4.4.3. Les androgènes :

L'ovaire sécrète également des androgènes, dont le principal est l'androstènedione dont la fonction essentielle est de participer à la synthèse des œstrogènes.

4.4.4. L'inhibine :

Elle permet la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire.
Elle agit aussi sur l'ovaire pour assurer une diminution de la production de progestérone.

4.4.5. Les cybernines :

Leur intervention est locale et de longue durée (pendant toute la folliculogénèse).

4.5. Variations fonctionnelles du tractus génital : (75,81)

4.5.1. Variations fonctionnelles du vagin :

4.5.1.1. Les aspects en dehors de la vie génitale active :

Quand il n'y a pas de stimulation hormonale, il n'y a pas de cellules superficielles (fillette avant la puberté et femme après la ménopause).

- Avant la puberté, le frottis présente un aspect atrophique, les cellules profondes dominant, lorsque le déficit hormonal est majeur, les cellules sont fragiles et se lysent facilement : phénomène d'autolyse.

- Durant la ménopause et les années qui suivent, la sécrétion hormonale anarchique entraîne l'apparition de troubles de maturation dans un frottis d'aspect sub-atrophique ou atrophique.

4.5.1.2. Les aspects au cours du cycle :

- Pendant les 8 premiers jours, les cellules sont intermédiaires polyédriques et superficielles, l'indice éosinophile est entre 6 et 15%.
Les cellules de la couche intermédiaire desquament en placards.

- A u 14 ème jour : les cellules sont superficielles, isolées et étalées, l'indice oestrogénique est aux environs de 50%.

- A u 20 ème jour apparaissent les signes de lutéinisation : plicature des cellules associée à l'apparition de polynucléaires et des placards cellulaires.

4.5.1.3. Les aspects au cours de la grossesse :

-Pendant les 6 premières semaines de la grossesse, le frottis est de type lutéal menstruel ou révèle une stimulation oestrogénique modérée.

-Dans les 6 derniers mois de grossesse, les cellules sont des cellules naviculaires en forme d'écaille d'huitre ou de bateau, ce sont des cellules intermédiaires au cytoplasme éclairci, riche en glycogène.

4.5.1.4. Les aspects dans le post-partum et pendant l'allaitement :

Il n'y a pas de stimulation hormonale de l'épithélium qui est principalement constitué de cellules parabasales avec des aspects proches de celui des frottis pré-pubertaires.

4.5.2. Variations fonctionnelles de l'utérus : (138,90)

4.5.2.1. En dehors de la vie génitale active :

- Avant la puberté, l'utérus est peu développé, l'endomètre est très mince et les glandes sont à peine ébauchées, il n'y a pas de variation cyclique.
- Après la ménopause, l'endomètre s'atrophie, les glandes diminuent puis disparaissent, elles peuvent être à l'origine des kystes.

4.5.2.2. Au cours de la vie génitale active : (de la puberté à la ménopause)

- Du 1er au 5ème jour (phase de desquamation) : c'est la desquamation de la couche fonctionnelle de l'endomètre (couche compacte, couche spongieuse, glandes à glycogène et débris des vaisseaux sanguins).
Ce phénomène est provoqué par la chute des taux des œstrogènes et de la progestérone, et ce suite à la dégénérescence du corps jaune (fig.39).
- Du 6ème au 8ème jour (phase de régénération) : c'est la reconstitution de la couche fonctionnelle de l'endomètre et de l'épithélium utérin.
- Du 9ème au 14ème jour (phase de prolifération) : c'est la disposition hélicoïdale des artéioles dans la couche fonctionnelle de l'endomètre.
- Du 15ème au 21ème jour (phase de transformation des glandes) : c'est le grand développement des glandes qui se chargent en glycogène, un léger œdème apparaît dans le tissu conjonctif de la couche fonctionnelle de l'endomètre (fig.39-40).
- Au 22ème jour (phase d'œdème du tissu conjonctif) : la couche fonctionnelle de l'endomètre est prête pour une éventuelle nidation.
- Du 23ème au 28ème jour (phase de sécrétion) : les artères deviennent spiralées et les glandes à glycogènes excrètent le glycogène et le mucus.

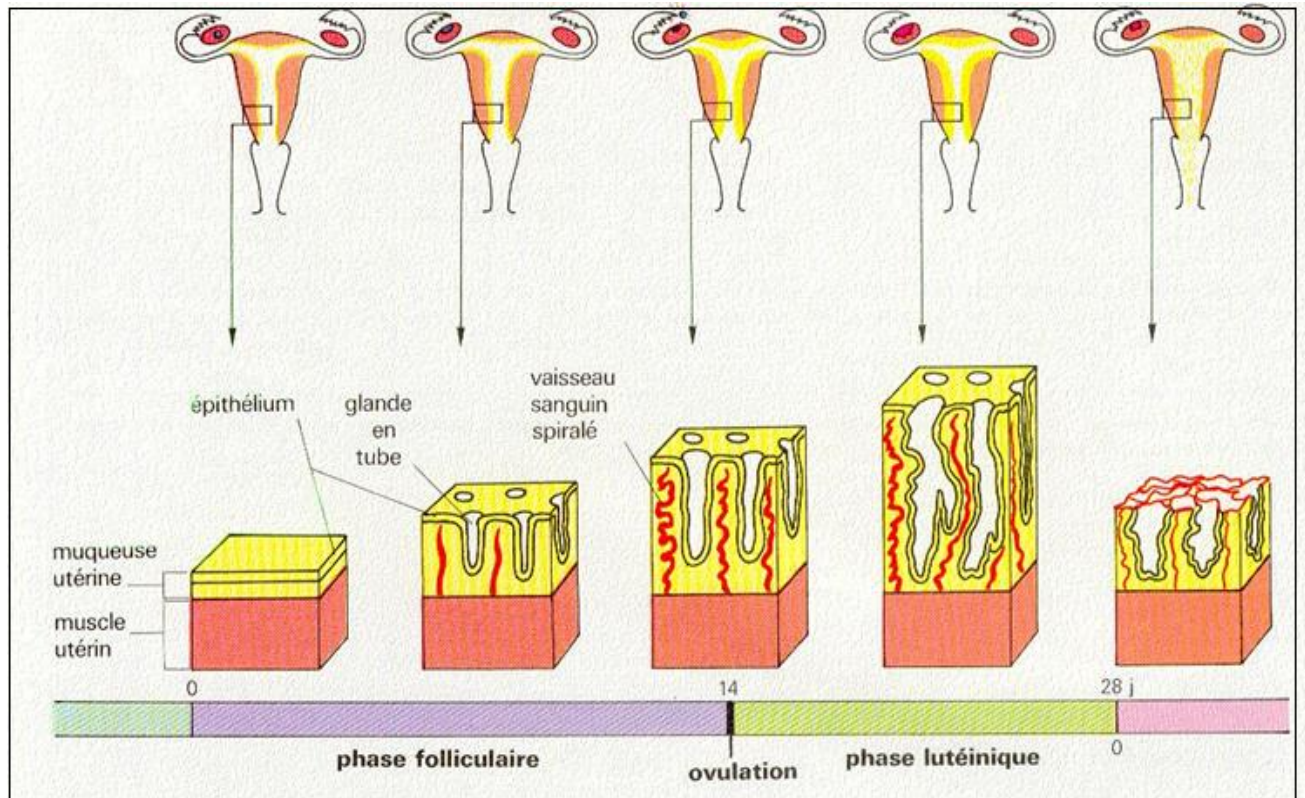
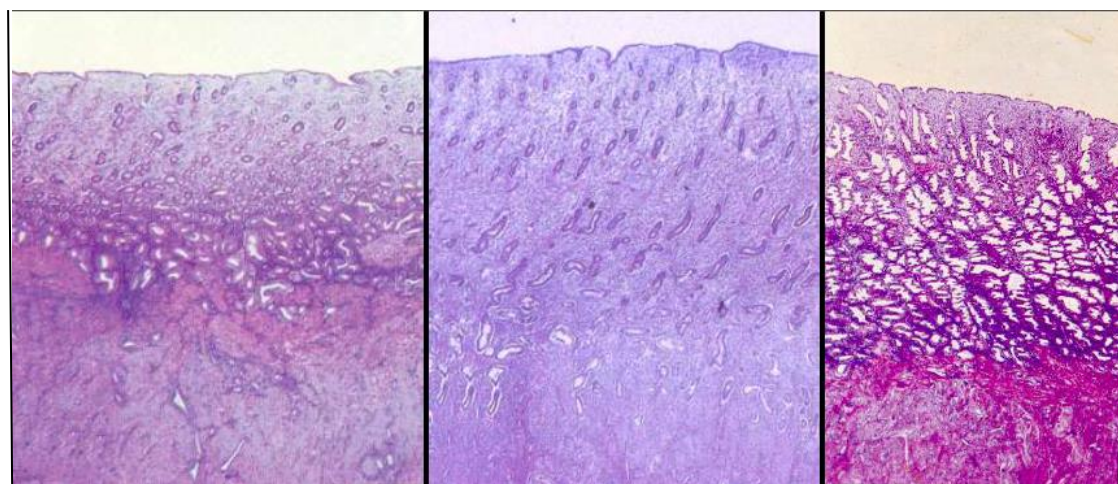


Figure (39) : Les modifications cycliques de l'endomètre



Phase proliférative débutante

Fin de phase proliférative

Phase sécrétoire

Figure (40) : Des coupes successives au faible grossissement intéressant un endomètre à différents stades de prolifération.

4.5.3. Variations fonctionnelles de la trompe de Fallope : (138, 90)

- Pendant les règles : l'épithélium de la trompe est bas, présentant des cellules ciliées rares (fig.41).
- Pendant la phase pré ovulatoire (ostrogénique) : l'épithélium devient haut, les cellules ciliées réapparaissent.
- A l'ovulation : l'épithélium garde la même forme, et les cellules ciliées deviennent nombreuses.
- Pendant la phase post ovulatoire (oestro-progestative) : l'épithélium diminue de taille, et les cellules ciliées restent très actives.

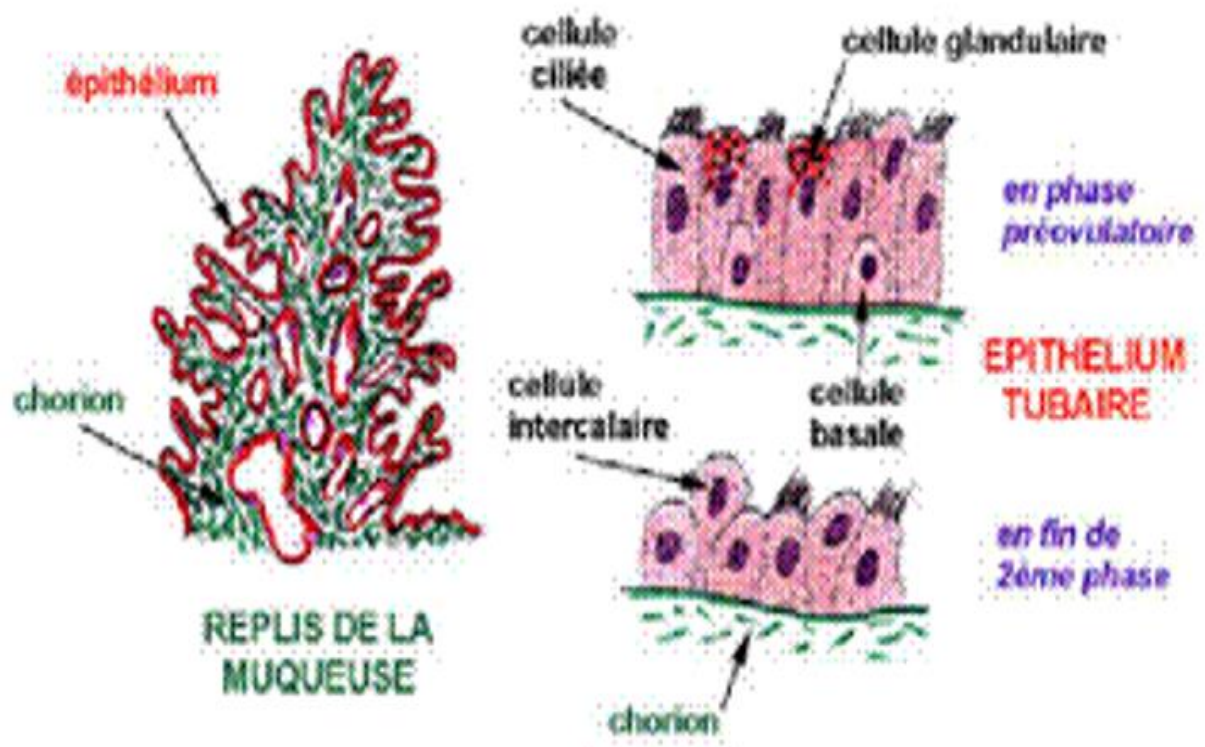


Figure (41) : Les modifications cycliques de la trompe utérine.

CHAPITRE 5

CYTOLOGIE HORMONALE

5. CYTOLOGIE HORMONALE : (107, 75, 107)

5.1. Période prépubertaire et pubertaire :

-Pendant les premiers jours de la vie, les frottis vaginaux reflètent l'activité hormonale maternelle et sont constitués de cellules superficielles et intermédiaires et de quelques naviculaires.

-Vers le 15^{ème} jour du post-natum, le frottis prend un aspect prépubertaire de type atrophique.

-A l'approche de la puberté, on observe la maturation graduelle de l'épithélium et l'installation de cycles réguliers.

5.2. Cycle menstruel :

Le cycle menstruel est un mécanisme réglé par l'hypophyse par l'intermédiaire de l'ovaire, qui aboutit à l'expulsion de l'ovule, à son éventuelle fécondation et à sa nidation dans l'endomètre.

Les variations hormonales du cycle se reflètent dans la structure des muqueuses malpighiennes et endocervicales et, donc, dans les frottis cervico-vaginaux.

➤ Phase menstruelle (1^{er} au 5^{ème} jour).

Les frottis hémorragiques montrent des cellules malpighiennes plicaturées, en majorité intermédiaires, des débris cellulaires, des leucocytes, quelques cellules cylindriques endocervicales et des cellules endométriales glandulaires et choriales isolées et en placards, de taille diverse.

➤ Phase oestrogénique (6^{ème} au 14^{ème} jour).

-Au début, le frottis est constitué par des placards de cellules cyanophiles intermédiaires et superficielles à noyaux vésiculeux.

-Ensuite, les cellules superficielles isolées deviennent plus nombreuses, l'éosinophilie et la pycnose s'élèvent progressivement, les cellules endocervicales ont un cytoplasme cyanophile et un noyau elliptique ou sphérique.

➤ Phase d'ovulation (14^{ème} au 15^{ème} jour).

Les cellules superficielles éosinophiles, isolées, à noyaux pycnotiques, constituent la majorité des cellules dans le frottis. (fig. 42)

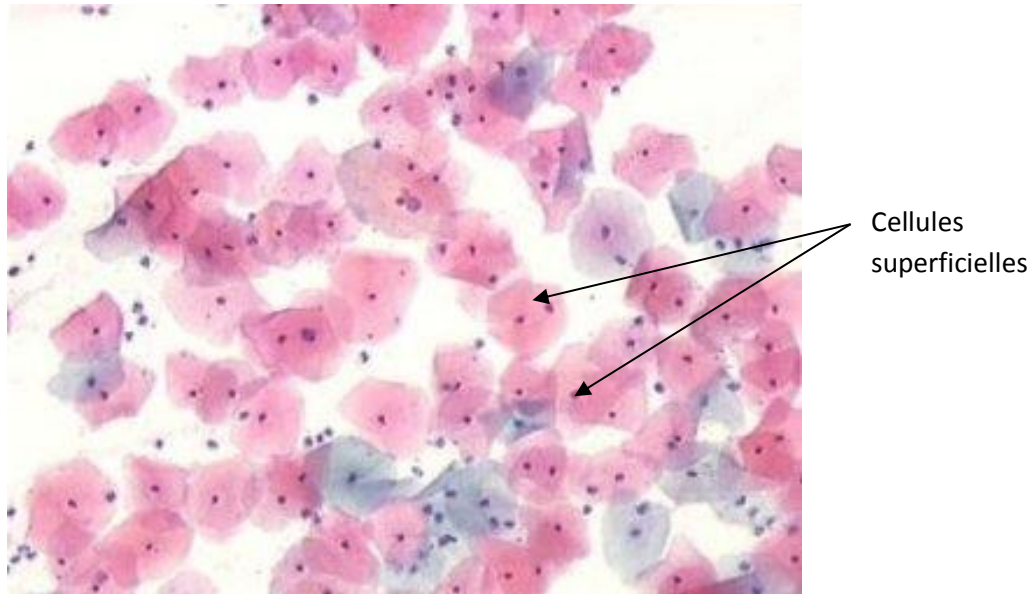


Figure (42) : Aspect cytologique de la phase ovulatoire (MO. 40X).

Le mucus est abondant et prend une disposition en feuille de fougère, les cellules endocervicales se gonflent et ont un cytoplasme abondant.

➤ **Phase lutéale ou progestéronique (16^{ème} au 28^{ème}).**

Le nombre de cellules superficielles éosinophiles à noyaux pycnotiques diminue, et les cellules intermédiaires cyanophiles et plicaturées deviennent plus nombreuses.

L'éosinophilie et la pycnose diminuent, quelques rares cellules naviculaires se rencontrent, leucocytes et mucus sont plus abondants.

5.3. Ménopause et post – ménopause :

La ménopause correspond à la cessation des règles et à la diminution de la production des hormones stéroïdes.

Elle s'installe progressivement et se manifeste notamment par des modifications des frottis cervicaux-vaginaux, 03 aspects cytologiques peuvent être reconnus :

- Au cours d'une première période, les images rappellent celles du cycle menstruel avec une activité oestrogénique moins prononcée, les cellules intermédiaires deviennent majoritaires et s'accompagnent éventuellement de lactobacilles.
- Le deuxième aspect montre une régression plus marquée de l'activité oestrogénique avec prédominance de cellules intermédiaires et une minorité de parabasales.
- Le troisième aspect révèle une majorité de cellules parabasales indiquant la diminution de l'activité hormonale : c'est le frottis d'atrophie profonde. (fig43)

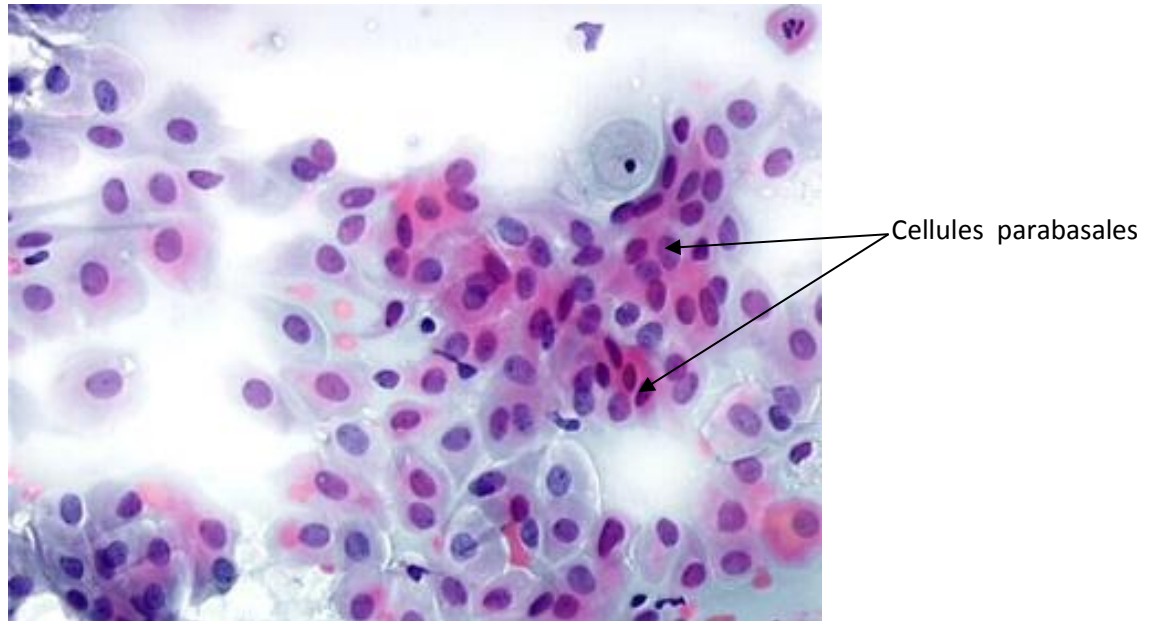


Figure (43) : Aspect cytologique de l'atrophie ménopausique (MO. 40X).

5.4. L'endomètre :

Les cellules endométriales se rencontrent surtout du 1^{er} au 10^{ème} jour du cycle ; après cette date et après la ménopause leur présence est pathologique.

5.5. Cytologie et contraception :(107, 75)

5.5.1. Cytologie hormonale de la contraception orale :

5.5.1.1. Cytologie hormonale des méthodes contraceptives séquentielles :

Les méthodes séquentielles sont basées sur le schéma suivant, une ou deux semaines sous œstrogènes seuls plus deux ou une semaine sous OPC plus une semaine d'arrêt et ainsi de suite.

-Pendant la prise de l'œstrogène pur, les prélèvements montre une élévation de l'IO= 90%.

-Dés la prise des OPC, on observe l'image cytolytique typique (fig.44), faite de vraies intermédiaires, avec quelques rares cellules superficielles, l'IO =10%.

Les prélèvements sont propres avec de rares polynucléaires.

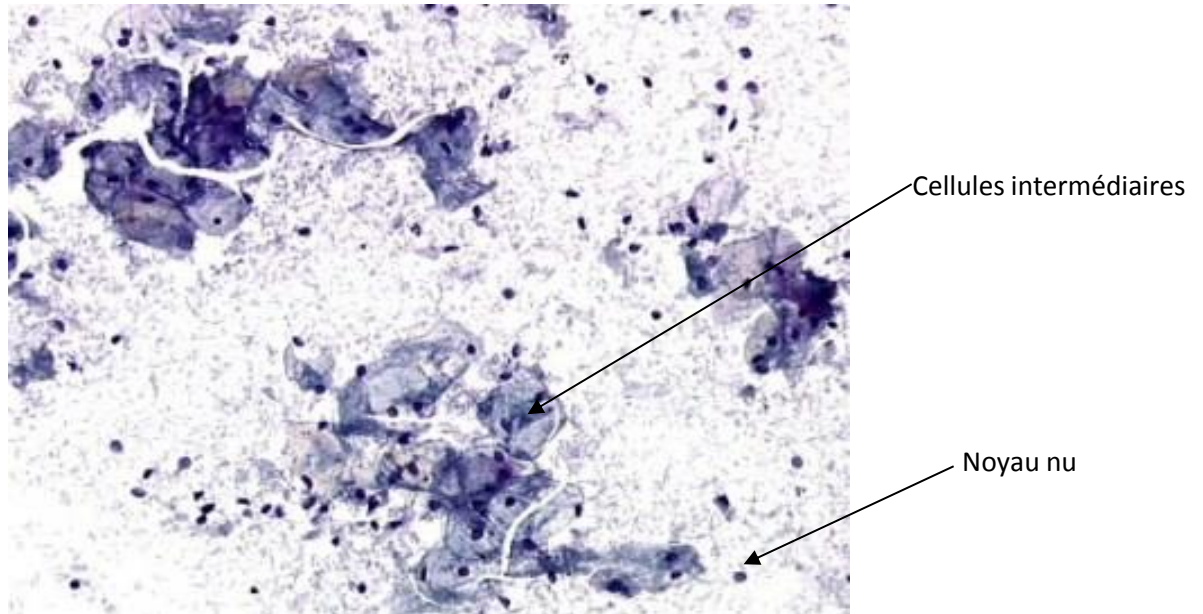


Figure (44) : Aspect cytologique d'un frottis cytolitique (MO.40X).

5.5.1.2. Cytologie hormonale des méthodes contraceptives combinées :

Qu'elles soient mono-, bi- ou triphasiques et quel que soit leur dosage mini- ou microdosé, leur aspect cytologique est sensiblement identique et cela pendant toute la durée de la prise du médicament, soit 21 jour par cycle.

La cytologie hormonale est celle sous OPC, donc le frottis cytolitique.

5.5.1.3. Cytologie hormonale des méthodes contraceptives progestatives :

Que les progestatifs utilisés soient normo- ou microdosés, l'aspect cytologique obtenu est de type cytolitique.

5.5.2. Cytologie hormonale sous stérilet :

Les frottis sous stérilet (DIU) sont toujours plus ou moins irritatifs avec la présence de sérosités parsemées de quelques polynucléaires et d'histiocytes (fig. 45).

On remarque aussi la présence fréquente d'éléments parakératosiques isolés et peu nombreux.

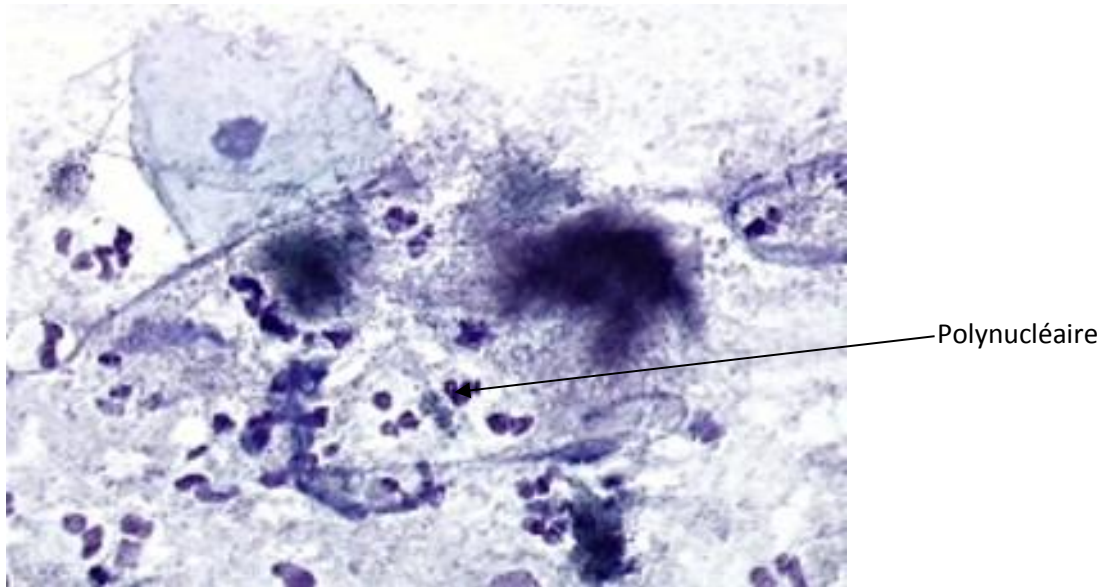


Figure (45) : Aspect cytologique d'un frottis chez une femme porteuse de DIU (MO.40X).

CHAPITRE 6

LES MOYENS ADOPTER

POUR EXPLORER

LE COL DE L'UTERUS

6.1. FROTTIS CERVICO VAGINAL :

6.1.1. Définition :

Le frottis cervico vaginal, souvent appelé test de Papanicolaou, d'après le nom du médecin George Papanicolaou qui l'a mis au point, est un test qui sert à détecter des modifications anormales des cellules du col de l'utérus et qui permet ainsi de prévenir le développement du cancer du col de l'utérus. (29,36)

Le frottis cervico vaginal est un examen incontournable pour le suivi gynécologique. Ce geste simple doit être pratiqué dès le début de l'activité sexuelle, puis à intervalles réguliers. Il est pratiqué soit par un gynécologue, soit par un médecin généraliste, soit par une sage femme. **(152)**

6.1.2. Historique:

La méthode cytologique qui consiste à prélever des cellules par frottis cervico-vaginal pour la détection et la prévention du cancer et d'autres maladies cytologiques du système reproducteur féminin a été inventée par Georges Papanicolaou (1883-1962), un anatomopathologiste grec établi aux USA **(169)**. (fig.46)

Il a d'abord étudié les sécrétions vaginales de cochon d'Inde, et plus tard celles de sa femme.

En 1943 Dr. Papanicolaou a publié les résultats de ses expériences et à partir de ce moment-là sa méthode a été employée dans le monde entier pour le dépistage de différentes maladies du système reproducteur féminin. **(169)**



Figure (46) : Dr Georges Papanicolaou (1883-1962).

6.1.3. Fréquence du dépistage :

Toutes les femmes qui ont eu des rapports sexuels doivent subir un dépistage en commençant par 02 frottis à un an d'intervalle, si les résultats de ces frottis sont satisfaisant, un nouveau dépistage tous les 03 ans est conseillé, jusqu'à l'âge de 69 ans, si la femme n'a jamais présenté auparavant d'anomalies. **(52)**

Pour les femmes de 67 ans ou plus qui n'ont jamais subi de dépistage on préconise 02 frottis séparés par un intervalle de 06 mois, après cela si les résultats sont normaux, les frottis ne sont plus nécessaires. **(152)**

En règle générale, les femmes devraient subir un dépistage au moins tous les 03 ans à partir du début de la vie sexuelle jusque dans la soixantaine. **(199, 152,184)**

6.1.4. Information des patientes avant la réalisation d'un frottis :(199)

- Le médecin doit pouvoir offrir des informations à la patiente et lui expliquer que le but du frottis est de dépister les lésions précancéreuses afin de prévenir le cancer du col, ou bien les autres maladies inflammatoires ou infectieuses du col pour les traiter.
- Bon nombre de femmes trouvent l'intervention gênante et inconfortable, pour encourager ses patientes à revenir le praticien doit leur expliquer en quoi consiste l'intervention et répondre à leurs questions.
- Lors de la prise du rendez vous, il faut expliquer à la patiente que certaines conditions sont propices au dépistage que d'autres, et qu'elle doit éviter toute douche vaginale durant les 48 heures avant l'examen, qu'elle doit éviter la pose d'un ovule, et que le prélèvement se fait en dehors des règles (présence de sang rendant impossible l'interprétation des résultats), et d'un rapport sexuel, ni en cas d'infection cervico-vaginale (un mois après le traitement de l'infection).
- Le moment optimal du prélèvement est le milieu du cycle ou immédiatement avant l'ovulation, il faut prévenir la patiente qu'on lui demandera la date de ses dernières règles.

6.1.5. Technique du frottis conventionnel : (184 ,64)

6.1.5.1. Le mode de prélèvement :

- Après avoir demandé à la patiente de s'allonger sur une table d'examen, en position gynécologique (genoux écartés et pliés, talons dans des étriers), le médecin met en place un spéculum (fig.47) qui écarte les parois vaginales, permettant ainsi l'observation du col de l'utérus.



Figure (47) : Matériel nécessaire pour la réalisation du frottis.

Le spéculum est un appareil, le plus souvent jetable, en matière plastique transparente (fig.48), plus rarement, il s'agit d'un objet en métal, dans les deux cas, un spéculum ressemble à un bec de canard qui permet d'écarter les parois du vagin.



Figure (48) : Speculum en plastique.

- Une fois le spéculum introduit et le col repéré, il faut s'assurer que la zone de jonction est visible ; il est important de moucher le col (essuyer avec une compresse) afin d'enlever la glaire cervicale souvent chargée en polynucléaires qui pourraient rendre difficile l'examen cytologique. (fig. 49)



Figure (49) : Mouchage du col.

- Le prélèvement se fait en 02 temps :
 - Il faut d'abord prélever l'exocol et le vagin avec une spatule d'Ayre en bois à extrémité bifide qui reste le meilleur outil de prélèvement de la zone de jonction.(fig.50)

On balaiera toujours dans le même sens, la coexistence sur le frottis de cellules malpighiennes, de cellules cylindriques et/ou de cellules métaplasiques, attestera que la jonction, siège des lésions les plus précoces, a bien été prélevée.

Le prélèvement doit être étalé uniformément sur une lame et fixé immédiatement avec le spray conventionnel.



Figure (50) : Prélèvement de l'exocol par la spatule d'Ayre.

- Ensuite, il faut prélever l'endocol à l'aide d'une brosse endocervicale (fig.51) type cytobrush (quand la jonction n'est pas visible ou que l'orifice cervical est sténosé).



Figure (51) : Prélèvement de l'endocol par la cytobrush.

Dépistage des lésions HPV pour prévenir le cancer du col de l'utérus à propos de 1000 cas

Le prélèvement doit être étalé en déroulant uniformément la brosse sur la lame et fixé immédiatement. (fig. 52)

Noter à l'avance la localisation du prélèvement :

(V =vagin ; C = exocol ; E = endocol).

Cela se fera directement sur les lames par gravure au diamant.



Figure (52) : Etalement sur lame.

6.1.5.2. La fixation : (184,64)

Le but de la fixation est de préserver l'état morphologique des cellules, elle doit être immédiate pour éviter la dessiccation qui déforme les cellules.

L'alcool est le fixateur de choix sous forme de liquide ou d'aérosol.

- Alcool éthylique : solution de 70 à 90%.
- Alcool isopropylique : solution de 70 à 90%.

Le temps de fixation est de 15 minutes au minimum.

De même qu'on peut utiliser les atomiseurs tel que la laque pour cheveux (fig.53) qui a un usage très économique, seulement il faut veiller à la distance d'environ 30 cm entre l'atomiseur et la lame, car il ya risque de chasser les cellules ou de les léser ou de provoquer des artéfacts difficiles à interpréter.



Figure (53) : Fixation des lames à la laque pour cheveux.

6.1.5.3. La coloration :

La coloration de Papanicolaou est aujourd'hui universellement utilisée en cytologie génitale, c'est la plus classique et elle constitue la base de ce travail.

La coloration de Schorr complétée par l'hématoxyline de Harris pour colorer les noyaux, comme l'a proposé Pundel, donne aussi d'excellents résultats.

6.1.5.4. La fiche de renseignement : (184,64)

Obligatoirement jointe aux prélèvements, elle comporte :

- Les éléments nécessaires à l'identification de la patiente (nom, prénom, âge, adresse).
- La date des dernières règles.
- Les antécédents gynécologiques récents ou anciens (conisation, résection, laser, hystérectomie).
- Les traitements en cours (contraception orale et la nature du contraceptif, D.I.U. et son type, traitement substitutif et son type).
- Les références des derniers examens si la patiente est déjà suivie.
- Le sigle « PF » si c'est le premier frottis.
- L'aspect du col au spéculum.

A leur réception, les lames sont enregistrées avec un numéro d'ordre gravé sur chaque lame et colorées, recouvertes d'une lamelle de verre et examinées au microscope.

6.1.6. Technique du frottis en milieu liquide : (188)

Le frottis en milieu liquide est aussi appelé cytologie en couche mince ou en monocouche.

La technique de réalisation diffère peu du frottis conventionnel, La spatule d'Ayre est ici remplacée par une brosse qui sera introduite dans l'orifice cervical afin de collecter, dans un geste de rotation, des cellules de l'endocol, de la zone de jonction et de l'exocol.

L'extrémité de cette brosse sera ensuite plongée dans une solution de conservation (fig.54), de dispersion et de transport des cellules jusqu'au laboratoire de cytopathologie.

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.



Figure (54) : Le frottis en milieu liquide.

6.1.7. Règles générales d'Interprétation du frottis :

L'interprétation des examens cytologiques exige une longue pratique. les cytologistes ou les cytotekniciens débutants doivent

toujours avoir présent à l'esprit ce fait malgré la facilité apparente de certains aspects types. **(15, 34)**

On commencera par un examen d'orientation fait au faible grossissement (objectif. 10 X).

Ce premier examen permettra :

*de noter les défauts éventuels de technique et/ou de coloration.

*d'avoir une idée approximative de la composition du frottis :

- Substance de fond.
- les taux de caryopycnose et d'acidophilie.
- le degré d'agglutination et de plicature de l'ensemble des cellules malpighiennes.
- la flore microbienne : polymorphe, mixte, bactérienne ou Parasitaire.
- Les cellules anormales dysplasiques ou carcinomateuses.

L'observation plus approfondie de cellules déterminées, ou de groupes de cellules exige un grossissement supérieur (objectif. 40 X).

Ceci est surtout important pour l'étude des noyaux et leurs modifications dans le diagnostic du cancer.

Il importe avant tout d'apprécier l'ensemble du frottis pour éviter des appréciations erronées. **(15,34)**

Le temps nécessaire à l'examen d'un frottis est difficile à évaluer.

Il dépend à la fois de l'expérience de l'examineur, du genre de frottis et du but poursuivi. **(64)**

6.1.7.1. La qualité du frottis :

Le pathologiste a le devoir de dire clairement dans son compte rendu si le prélèvement est de bonne qualité pour permettre un dépistage avec la meilleure sensibilité, et d'apporter des conseils personnalisés. **(15,12)**

Une interprétation difficile ou impossible peut résulter :

- D'un mauvais étalement.
- D'une mauvaise fixation.
- D'un frottis acellulaire ou paucicellulaire.
- D'une réaction inflammatoire importante avec de nombreux artefacts cellulaires.
- D'un prélèvement trop hémorragique.
- D'importantes altérations carencielles en cas de femme ménopausée.

Il faut dans ces cas demander de refaire le prélèvement.

Le prélèvement sera refait parfois après :

- Désinfection gynécologique si le frottis était trop inflammatoire.
- Ou après test oestrogénique en cas de carence hormonale de ménopause physiologique, chirurgicale (tranche vaginale) ou thérapeutique (chimiothérapie, radiothérapie).

6.1.7.2. Compte rendu :

Le compte rendu doit utiliser la classification 2001 du système de Bethesda. **(199)**

6.1.7.2.1. Un frottis non significatif :

L'absence de cellules cylindriques et/ou métaplasiques rend le frottis non significatif puisque la zone de jonction est supposée non prélevée.

6.1.7.2.2. Un frottis normal :

Le résultat d'un frottis est considéré comme normal s'il est clairement dit dans la conclusion qu'il n'existe pas de cellule dysplasique ou carcinomateuse ou qu'il n'existe pas de modifications bénignes réactionnelles.

- Les modifications bénignes réactionnelles :
 - Les infections : Trichomonas, filaments mycéliens et levures, actinomycose, chlamydia.
 - Les inflammations non spécifiques.
- Les modifications réactionnelles malpighiennes :
 - Remaniement métaplasique bien différencié ou en voie de différenciation.
 - Remaniement métaplasique peu différencié.
 - Parakératose et hyperkératose.
 - Les dystrophies.
 - Les altérations cellulaires imputables au stérilet.
 - Les altérations post-radiques.

Ces modifications bénignes réactionnelles ne sont pas de nature précancéreuse, elles n'imposent pas de faire obligatoirement une colposcopie.

6.1.7.2.3. Un frottis anormal :

Le résultat d'un frottis doit être considéré comme anormal à partir du moment où dans la conclusion, sont signalées des anomalies de nature dysplasique.

Devant une lésion de l'un de ces types il faudra une colposcopie pour localiser les lésions.

La classification de Papanicolaou est ancienne, elle séparait en 5 classes la cytopathologie cervico vaginale.

On lui a reproché de ne pas préciser la qualité technique des prélèvements et leur caractère significatif ou non.

Le système de Bethesda (TBS) a fait de la lecture d'un frottis un acte médical de diagnostic à part entière, considérant que la sémiologie cytologique est maintenant suffisamment fine pour qu'une proposition diagnostique puisse être formulée.

Ce système de classification, modifié en 2001, regroupe :

- Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité.

- Anomalies des cellules malpighiennes :
 - Atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée (A.S.C.U.S) ou ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade.
 - Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (L.I.E.B.G).
 - Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (L.I.E.H.G).
 - Carcinome malpighien.

- Anomalies des cellules glandulaires :
 - Atypies des cellules glandulaires (endocervicales, endométriales ou sans autre précision A.S.G.U.S).
 - Atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie (endocervicales ou sans autre précision)
 - Adénocarcinome endocervical in situ.
 - Adénocarcinome.

Une figure de pseudo-concordances (fig.55) peut être établie en particulier avec les classifications américaines de Richart (« pseudo- » car la classification Bethesda est cytologique tandis que les classifications OMS et de Richart concernent des lésions de description histologique obtenues par biopsies) :

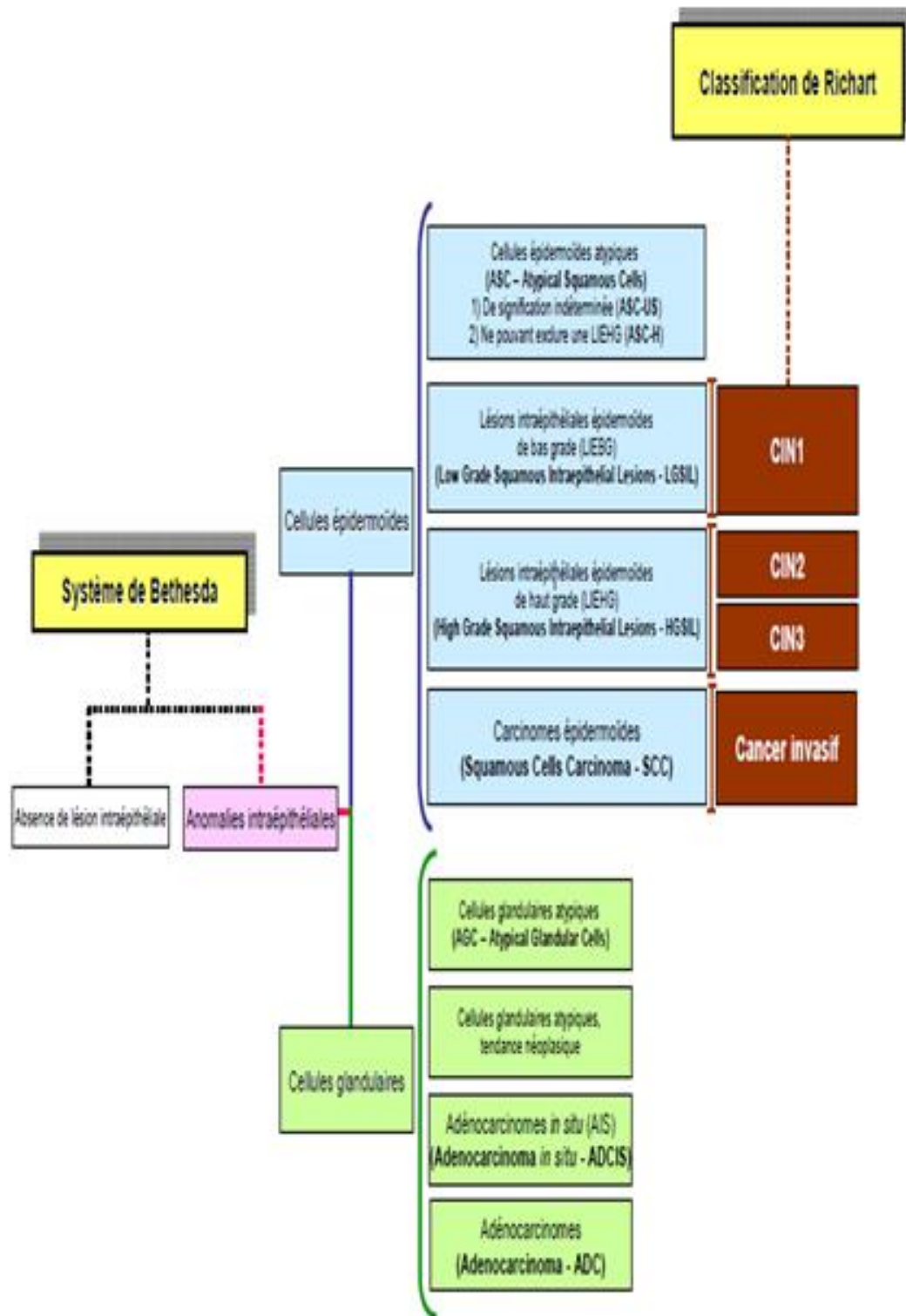


Figure (55) : Classification cytologique de Bethesda(2001) et classification histologique de Richart (1973).

6.2. La colposcopie :

La colposcopie (de "colpos"= vagin, et "scopie"= voir) est l'examen du col de l'utérus et du vagin par l'intermédiaire d'un colposcope (fig.56).

Un colposcope est un microscope binoculaire stéréoscopique de faible grossissement, doté d'une puissante source de lumière.

Il permet le grossissement du col de l'utérus lors de l'examen visuel pour rechercher et repérer sur ces organes des lésions inflammatoires ou précancéreuses ou cancéreuses et ensuite pratiquer des biopsies guidées de ces lésions. **(162)**



Figure (56) : Colposcope.

6.2.1. Indications :

La colposcopie est réalisée dans les indications suivantes **(162,70)** :

- Découverte à l'œil nu d'une anomalie au niveau des muqueuses du col de l'utérus ou du vagin.
- Frottis cervico-vaginaux anormaux nécessitant un examen approfondi du col utérin avec réalisation de biopsies guidées.
- Surveillance de l'évolution d'une infection du col par un Papillomavirus cancérigène.

Dépistage des lésions HPV pour prévenir le cancer du col de l'utérus à propos de 1000 cas

- Surveillance après traitement d'une dysplasie due à une infection par un papillomavirus cancérigène pour détecter une récurrence.

6.2.3. Technique de la colposcopie :

L'examen colposcopique comprend 04 temps **(24, 35,113)**:

- Examen sans préparation du col utérin avant et après nettoyage avec un coton sec. (fig.57-58)



Figure (57) : Aspect du col d'une femme nullipare sans préparation.



Figure (58) : Aspect du col d'une femme multipare sans préparation.

- Examen après application d'acide acétique à 2% : les anomalies des revêtements du col utérin apparaissent (elles prennent une coloration blanchâtre grâce à la coagulation des protéines. (fig.59)



Figure (59) : Aspect du col après application d'acide acétique à 2%.

- Examen après badigeonnage du col utérin au lugol (test de Schiller) : le Lugol se fixe sur le revêtement normal de l'exocol porteur de glycogène, cette fixation colore l'exocol en couleur brunâtre sauf les lésions du revêtement de l'exocol qui sont dépourvues de glycogène qui ne prennent pas cette coloration (test négatif). (fig.60)

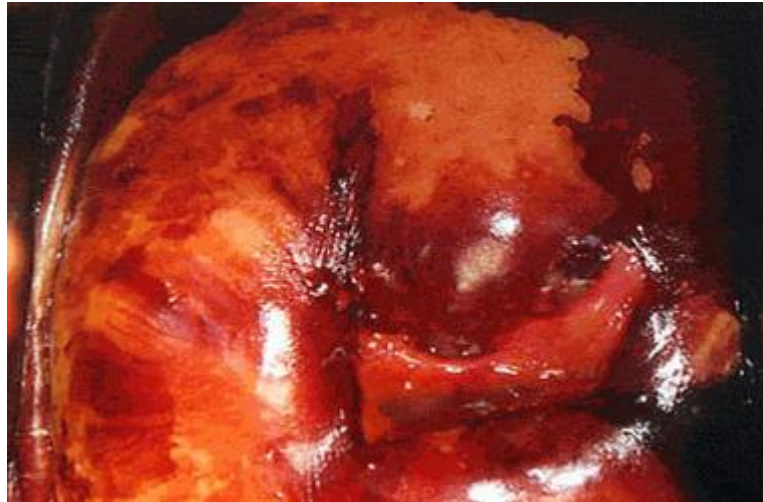


Figure (60) : Aspect du col après coloration au Lugol (large zone d'iode négative).

- Biopsie colpoguidée du col utérin : Ces biopsies sont effectuées à l'aide des pinces à biopsies. (fig.61)

C'est le prélèvement d'un fragment de tissu cervical à l'aide d'une pince à biopsie sous contrôle d'un examen colposcopique sur les zones paraissant les plus pathologiques. **(113)**

La biopsie doit avoir intéressé la zone de transformation où la majorité des lésions précancéreuses du col débutent. Cela est confirmé à l'histologie par la présence de glandes endocervicales dans le stroma. **(24)**

Dans notre contexte, elle est faite en vue d'une confirmation diagnostique par l'histologie.



Figure (61) : Pince à biopsie.

CHAPITRE 7

PATHOLOGIE DU COL

DE L'UTERUS

7. PATHOLOGIE DU COL DE L'UTERUS :

7.1. L'ectropion :

C'est le débordement de l'épithélium cylindrique glandulaire de plus de 5mm en périphérie de l'orifice externe anatomique (fig.60).

Il peut être congénital, mais en général, il est acquis : **(184)**

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

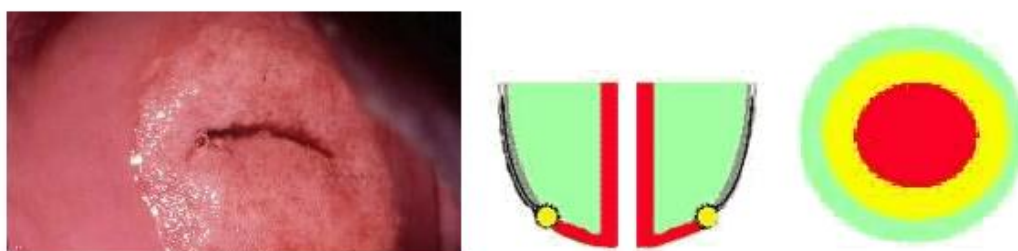


Figure (62) : Ectropion de la femme jeune.

La jonction est endocervicale en cas de privation oestrogénique comme la ménopause. (fig.63)

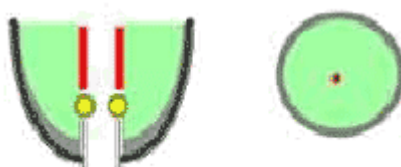


Figure (63) : Le col de la femme ménopausée.

L'ectropion à peine formé, l'épithélium malpighien entreprend la reconquête du terrain perdu par un processus de prolifération refoulant l'épithélium cylindrique vers son orifice externe d'origine : c'est la métaplasie malpighienne **(13)**.

Beaucoup de lésions dystrophiques se développent à partir de la cicatrisation de l'ectropion : Les ectopies et les kystes de Naboth. **(107,184)**

7.2. La métaplasie :

C'est la transformation de l'épithélium cylindrique ectopique en un épithélium malpighien, c'est un phénomène physiologique de réparation.

Elle est due, en général à un processus d'irritation chronique, associé souvent à une diminution de la vascularisation. **(103)**

Se fait par :

- prolifération des cellules de réserve indifférenciées.
- disparition des cellules cylindriques.
- différenciation malpighiennes des cellules de réserve.

La réépithélialisation peut être typique régulière ; à son début sur le FCV on notera une : « hyperplasie des cellules de réserve », pour aboutir à un épithélium malpighien. **(13)**

La réépithélialisation peut être influencée par le milieu ambiant :

- milieu hormonal.
- pH vaginal acide.
- infections : +++ HPV.
=> aboutit à une réépithélialisation atypique : la DYSPLASIE.

7.3. La dysplasie :

C'est une modification des cellules de l'épithélium du col utérin, qui peut être le point de départ d'un cancer du col. **(107, 13,179)**

Principal facteur étiologique : infection par Human Papilloma Virus (HPV).

En pratique clinique la dysplasie est :

- Dépistée par le FCV.
- Localisée par la colposcopie.

La gravité des dysplasies : établie selon les anomalies cellulaires et les anomalies architecturales modifiant l'épithélium de la profondeur à la superficie (fig.64) on distingue ainsi la dysplasie légère, moyenne, sévère. **(103,184)**

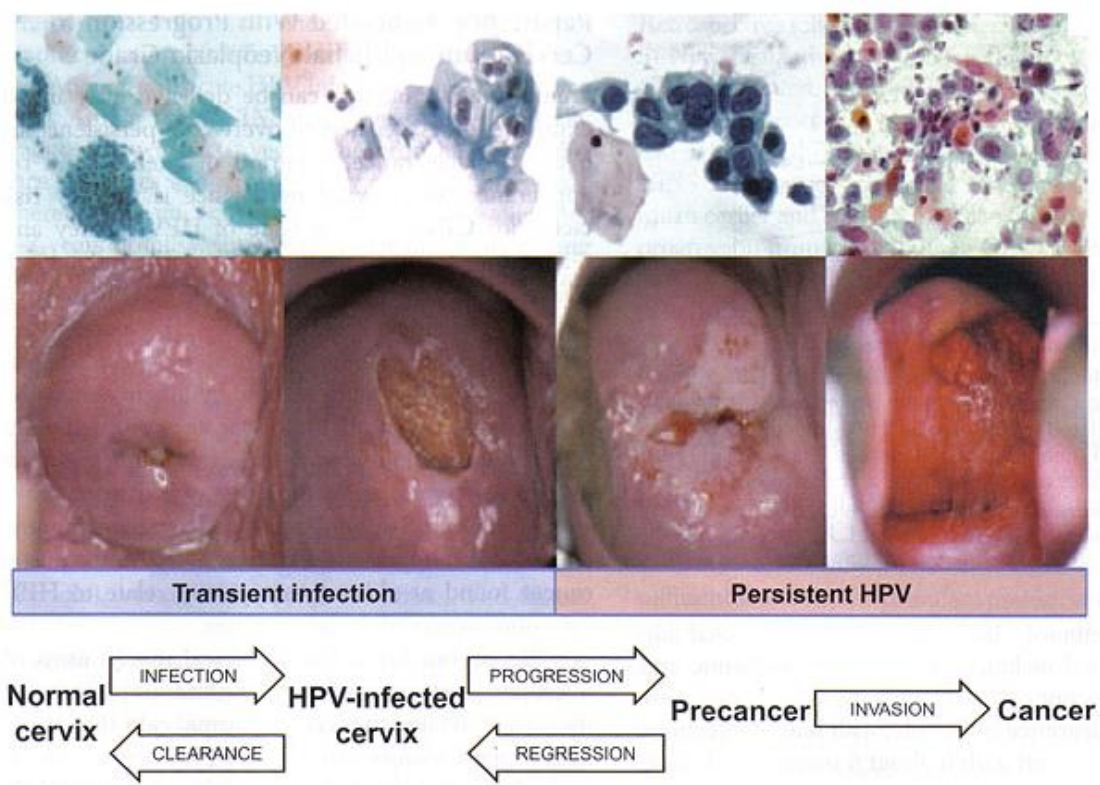


Figure (64) : Les lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus.

7.4. Les infections cervico-vaginales :

Elles peuvent être :

- bactériennes.
- parasitaires.
- mycosiques.
- virales et particulièrement à papillomavirus (HPV).

7.4.1. Les infections bactériennes : (163)

Le vagin et le col forment un écosystème complexe qui contient de nombreuses espèces bactériennes aérobies, anaérobies et facultatives.

Ces espèces peuvent être à l'origine de cervico-vaginites, ces infections sont rencontrées chez les femmes de tout âge et même chez la fillette.

7.4.1.1. Chlamydia trachomatis :

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

Dans les frottis cervico-vaginaux, le Chlamydia trachomatis est retrouvée dans le cytoplasme des cellules cylindriques et métaplasiques. (fig.65) Ces cellules montrent de multiples petites vacuoles bien limitées et contenant une inclusion éosinophile constitué par la condensation de particule de Chlamydia.

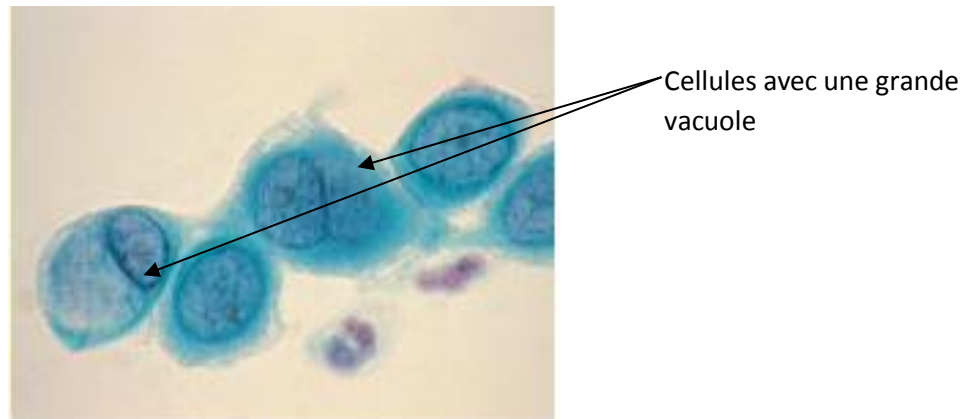


Figure (65) : Cervicite à chlamydia trachomatis (objectif.40X)

7.4.1.2. Gardnerella vaginalis :

Anciennement appelé : Haemophilus vaginalis, c'est un bacille en bâtonnet à Gram variable, coloré en bleu par la méthode de Papanicolaou.

Ce germe est responsable d'une vaginite très fréquente, qui est considérée comme une maladie sexuellement transmissible d'où la nécessité absolue de traiter conjointement les deux partenaires.

Les frottis vaginaux montrent de nombreux bâtonnets bacillaires qui recouvrent partiellement ou totalement les cellules malpighiennes et adhèrent à leur surface : « Clue cells ». (fig.66)

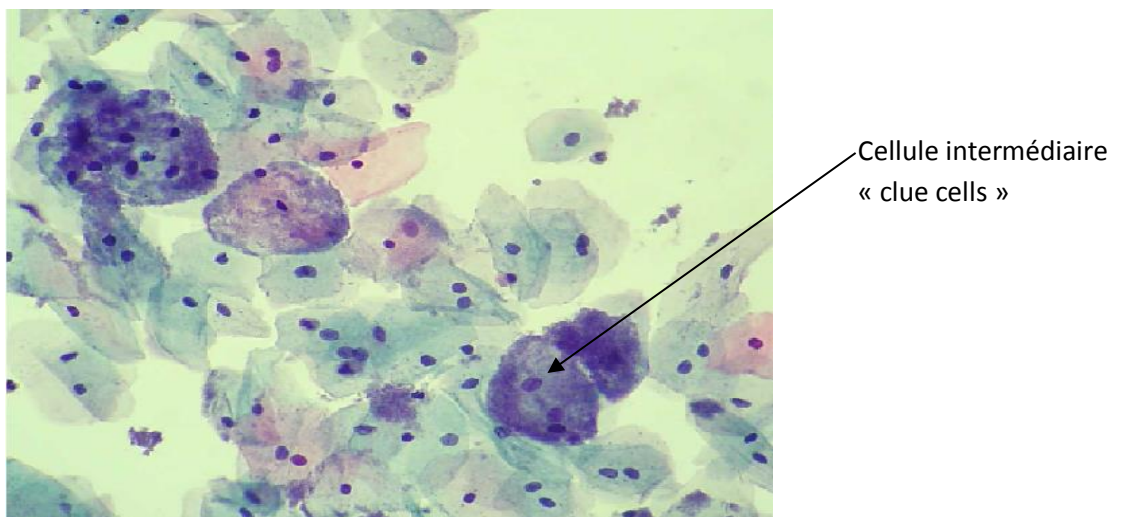


Figure (66) : Cervicite à Gardnerella vaginalis (objectif.40X).

7.4.2. Les infections parasitaires : (13)

7.4.2.1. Trichomonas vaginalis :

C'est un protozoaire flagellé ayant la forme d'une poire dont le corps est menu de 3 à 5 flagelles, il est transmissible par voie sexuelle.

A l'examen cytologique, le Trichomonas se présente comme une structure ronde, piriforme, elle prend une teinte cyanophile ou bleu lavande par la coloration de Papanicolaou. (fig.67)

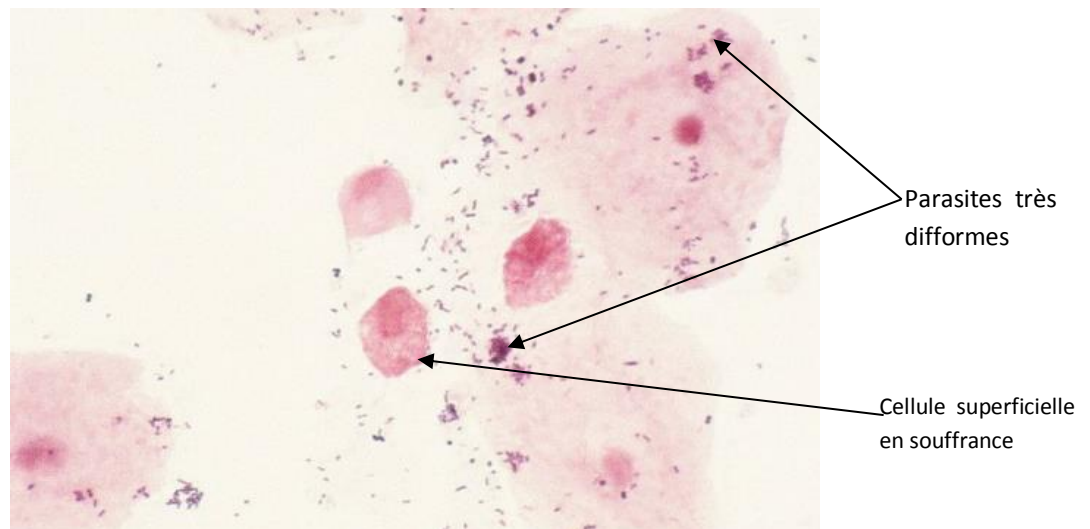


Figure (67) : Cervicite à trichomonas vaginalis. (objectif.40X)

7.4.3. Les infections mycosiques : (179,194)

7.4.3.1. Candida albicans :

C'est une levure caractérisée par les éléments unicellulaires, elle est généralement saprophyte de la peau et des muqueuses.

Les frottis mettent en évidence les deux formes que revêtent les champignons : les spores et les filaments. (fig.68)

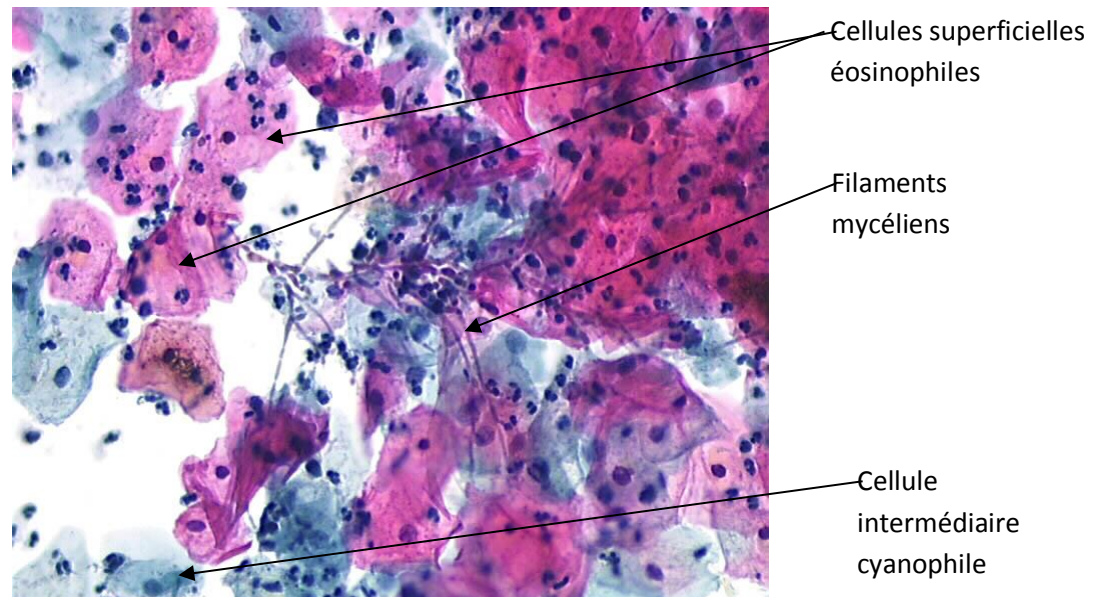


Figure (68) : Cervicite à candida albicans (objectif.40X)

7.4.4. Les infections virales : (107,179)

7.4.4.1. Herpès génital :

C'est une infection sexuellement transmissible, il existe 02 types de virus : le HSV-1 et le HSV-2.

- Le HSV-1 est responsable de l'herpès du visage.
- Le HSV-2 est responsable de l'herpès génital.

L'examen cytologique a montré que les lésions cellulaires initiales sont la conséquence de la réplication virale dans le noyau.

Celui-ci, augmenté de volume, présente un aspect homogène (fig.69) et opaque de couleur bleu pale (noyau en verre dépoli).

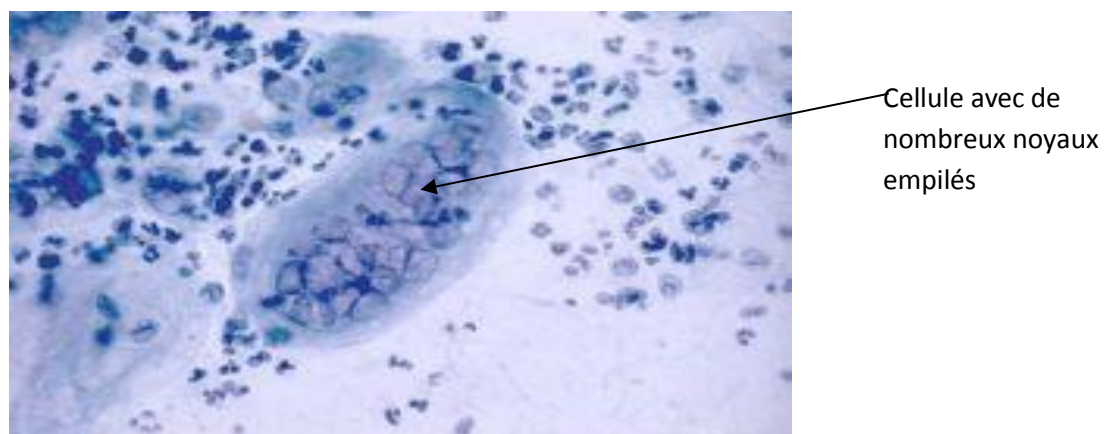


Figure (69) : Frottis cervical : herpès génital (objectif.40X).

7.4.4.2. Cytomégalovirus :

Il appartient au groupe des virus herpétiques, il est transmis par voie placentaire ou acquis dans les premières années de la vie.

Se voit surtout chez les patientes immunodéprimées et au cours de la grossesse.

Dans les frottis, les cellules infectées par le virus contiennent de volumineuses inclusions éosinophiles ou basophiles nucléaires entourées d'un halo clair.

7.4.4.3. Le papillomavirus humain :

Le papillomavirus humain fait partie du groupe des papovirus à ADN. Environ 70 types ont été identifiés chez l'homme dont ils infectent les épithéliums de la peau et des muqueuses.

Leur importance dans la genèse des états précancéreux nous incite à traiter le sujet au chapitre 4.

CHAPITRE 8

LE VIRUS HPV ET CANCER

DU COL DE L'UTERUS

8.1. L'infection à papillomavirus humain ou HPV :

8.1.1. Introduction :

Les infections par les papillomavirus humains (HPV) sont considérées comme les infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes **(164,82)**

Ces infections peuvent dans 10 à 20% des cas devenir persistantes et induire des condylomes ou des dysplasies cervicales pouvant conduire à un cancer du col de l'utérus **(115)**

Ces virus présentent un tropisme strictement épithélial (cutané ou muqueux); ils favorisent la prolifération, bénigne ou maligne, des cellules qu'ils infectent **(69)**

Ainsi, les HPV sont groupés en 02 catégories selon le risque oncogène qu'ils présentent **(69,62)** :

- les HPV dits de bas risque (HPV LR, pour Low risk) car sans risque oncogène mais pouvant induire des condylomes anogénitaux (génotypes : 6, 11, 42, 43, 44, 53, etc.).
- les HPV dits de haut risque (HPV HR, pour High risk) car étant responsables des lésions précancéreuses ou cancéreuses (génotypes: 16, 18,31, 33, 35, 45 51, 52, 56, 58, 59, 73 et 82) classés comme agents carcinogènes par l'OMS.

8.1.2. Historique :

En 1972, le Docteur Harald Zur Hausen, médecin et virologue allemand, est nommé professeur du département de Virologie de l'Université d'Erlangen-Nuremberg en Bavière, débute ses travaux de recherche sur le rôle des papillomavirus humains dans la genèse des cancers du col de l'utérus.

Ce sont les papillomavirus qui ont été l'origine du premier modèle de tumeur en lien avec un virus à ADN découvert en 1920 par Shope chez le lapin.

Le Docteur Harald Zur Hausen (prix Nobel en 2008 de physiologie-médecine) suppose pour la première fois le rôle déterminant de l'infection Papillomavirus humain dans le développement d'un cancer utérin en 1976 **(51)**, supposition qui sera confirmée plus tard par des études épidémiologiques et fondamentales.

8.1.3. Données épidémiologiques :

De nombreuses études ont montré que les femmes infectées par les HPV à haut risque ont un risque élevé de progression vers une CIN par rapport à celles infectées par les HPV à bas risque et une incidence marquée de cancer du col par rapport aux femmes non infectées **(69,57,16)**.

La distribution de ces types varie avec la géographie mondiale. Sur une série de cancers invasifs provenant de 22 pays (Amérique, Europe, Afrique, Asie), la

prévalence de l'HPV 16 est prédominante (50-60%), suivie de celle de l'HPV 18 (10-12%), de l'HPV 31 et 45 (4-5% chacun), de l'HPV 33(3%).

En Amérique du Nord et en Europe, environ 70% des cancers du col utérin sont associés aux HPV 16-18 et en Asie du Sud-est, les HPV 18 sont présents avec une fréquence élevée de 32%. **(16)**

8.1.4. Transmission :

La voie sexuelle représente la voie traditionnelle de transmission, les infections à HPV, exceptionnelles chez les femmes vierges, sont très fréquentes, chez les jeunes femmes en période d'activité sexuelle. **(164)**

Elles sont majoritaires parmi les infections sexuellement transmissibles, sept femmes sur 10 rencontreraient l'HPV au moins une fois au cours de leur vie sexuelle. **(115)**

Dans une série d'étudiantes américaines âgées de 18 à 20 ans ; il a été montré que l'ADN des HPV est retrouvé dans 28% de la population, alors que des anticorps anti-herpès et anti-chlamydiae ne sont retrouvés que chez 3%des jeunes femmes ; Trichomonas vaginalis a rarement été observé (0,2% des cas étudiés). **(104)**

8.1.5. Le papillomavirus humain (HPV) :

8.1.5.1. Classification des Papillomavirus :

Leur classification est basée sur le génotype et l'analyse phylogénétique, permet de les différencier en fonction de leur tropisme (cutanés ou muqueux), de leur propriété biologique et de leur potentiel oncogénique (bas risque et haut risque). **(62)**

Parmi les HPV cutanés, les HPV 1, 2, ou 4 sont responsables des verrues plantaires et palmaires. Quant aux HPV 5 et 8, ils sont majoritairement retrouvés chez des patients atteints d'une génodermatose rare, l'épidermodysplasie verruciforme. **(164)**

Parmi les HPV muqueux, les HPV dits à bas risque oncogène (HPV6, 11) sont responsables de lésions anogénitales bénignes telles que les condylomes acuminés et les HPV à haut risque oncogène (HPV 16, 18, 31, 45) sont associés aux lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus. (tableau1) **(115,62)**

| TROPISME | TYPES |
|-----------------------|--|
| Cutané | 1,2,4,5,8,9,12,14,15,19,20,21,22,23,25,27,36 37,38,41,47,48,49,50,57,60,63,65,75,76,80,88 92,93,95,96. |
| Muqueux | 6,11,13,16,18,26,30,31,32,33,34,35,39,42,44 45,51,52,53,54,56,58,59,61,62,66,67,68,69,70 71,72,73,74,81,82,83,84,85,86,87,89,90. |
| Mixte | 3,7,1,28,29,40,43,78,91,94. |
| Classification | Types |
| Haut risque | 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59. |
| Haut risque probable | 26,53,66,68,73,82. |
| Bas risque | 6,11,13,40,42,43,44,54,61,70,72,81,89. |

Tableau I : Distribution des types d'HPV (selon leur tropisme et leur potentiel oncogène).

8.1.5.2. Organisation structurale et génomique :

Les papillomavirus appartiennent à la grande famille des Papillomaviridae dont 118 génotypes ont été totalement caractérisés et séquencés en 2004 **(26)** Les HPV sont des virus de petite taille (45 à 55 nm de diamètre), non enveloppés donc très résistants aux conditions environnantes **(116)**, composés de 72 capsomères disposés selon une symétrie icosaédrique. (fig.70)

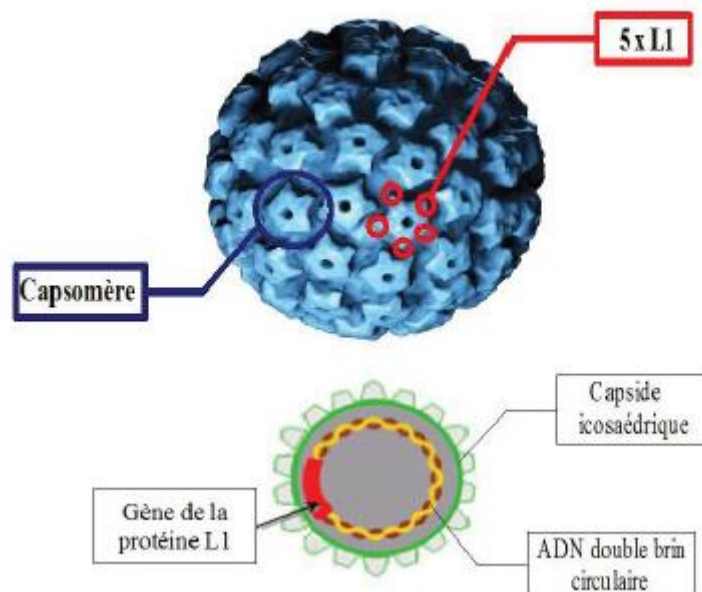


Figure (70) : Représentation d'une particule virale de HPV : modèle atomique de la capside et modèle schématique.

Le génome viral se présente sous forme d'acide désoxyribonucléique (ADN) double brin circulaire d'environ 8000 paires de bases, codant différentes protéines virales. L'analyse comparée des séquences nucléotidiques des Papillomavirus dans les différentes espèces a révélé une organisation génétique commune **(72)**. (fig.71)

Une dizaine de phases ouvertes de lecture ou ORF (Open Reading Fram) portées par un seul des deux brins d'ADN sont groupées en une région précoce dite E (pour early) code les protéines non structurales impliquées dans la carcinogénèse (E1 et E7), et une région tardive dite L (pour late) code les protéines structurales (L1 et L2) composant la capside.

Enfin, une région non codante encore appelée LCR (Long Control Region) comprenant 400 à 1000 nucléotides et situé entre les ORF L1 et E6/E7 est très variable, elle est impliquée dans le contrôle de la réplication de l'ADN viral et dans le contrôle de la transcription des gènes viraux. **(129, 200,187)**

-**La protéine E1** est une hélicase nécessaire à la réplication virale et au contrôle de la transcription des gènes, cette protéine est extrêmement conservée parmi les différents types d'HPV.

-**La protéine virale E2** intervient à la fois dans la réplication et la modulation de la transcription du génome des HPV.

La réplication virale est étroitement contrôlée par la protéine E1, couplée à la protéine E2.

La protéine E2, sous forme d'homodimère module la transcription des gènes E6/E7 ; elle bloque l'expression de ces gènes.

-**Les protéines E5, E6 et E7** sont impliquées dans les processus d'immortalisation et de transformation cellulaire.

-**La protéine L1** est la protéine majeure de capsid, capable de s'auto-assembler pour former des particules virales vides ressemblant à des capsides et dénommées VLP (Virus Like Particules), ces protéines L1 sont hautement immunogènes, elles sont une source d'antigènes pour le développement de tests sérologiques ELISA et pour la production de vaccin.

-**La protéine L**, protéine mineure de capsid, est capable de lier l'ADN viral et de le positionner correctement au sein de la capsid. En association avec la protéine L1, elle permet l'assemblage du virus et la stabilisation de la capsid.

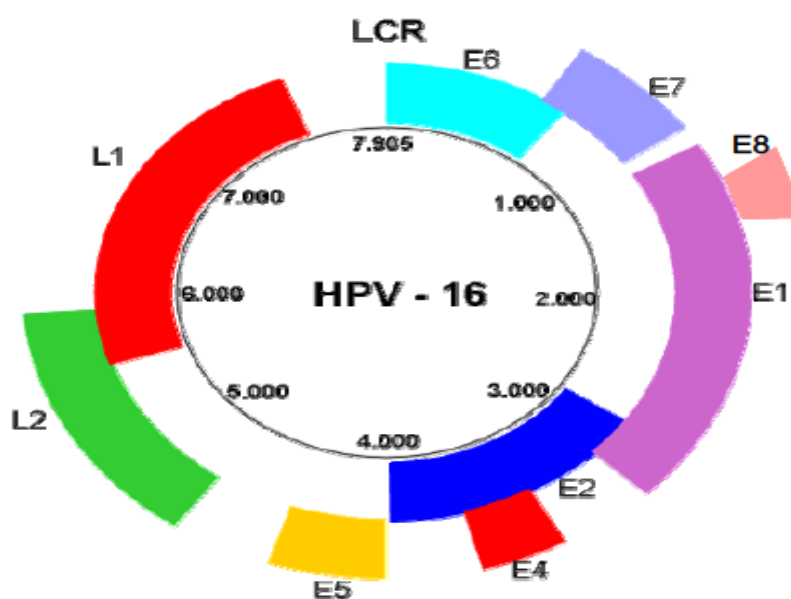


Figure (71) : Organisation génomique des HPV (exemple de l'HPV 16).

8.1.5.3. Cycle de multiplication virale :

Après transmission par contact sexuel, les HPV vont infecter les cellules souches basales de l'épithélium malpighien au profit d'une microlésion.

Selon le génotype, l'entrée des virus dans les cellules se fait par endocytose. Le transport cytosolique des particules virales emprunte alors les réseaux de microtubules et des filaments d'actine pour se diriger vers le noyau.

Enfin, la translocation de l'ADN des HPV dans le noyau cellulaire nécessite le démantèlement de la capsid virale. **(67)**

Le cycle viral comporte plusieurs phases distinctes : (fig.72)

- La première phase non productive, est observée dans les cellules basales de l'épithélium qui conservent des propriétés de division, elle est sous le contrôle des protéines précoces E1 et E2.

Le nombre de génomes d'HPV atteint alors 50 à 100 copies par noyau, cette phase prend place au cours de la phase S du cycle cellulaire.

- Vient ensuite une phase de maintenance des génomes viraux qui correspond au maintien d'un nombre constant de génomes d'HPV au fur et à mesure des divisions cellulaires, elle est observée dans les couches basales et suprabasales de l'épithélium ; les génomes d'HPV nouvellement synthétisés se répartissent, comme l'ADN cellulaire, dans chaque cellule fille.

La protéine E2 joue un rôle essentiel dans la ségrégation des génomes viraux au cours de la division cellulaire.

- Au fur et à mesure que les cellules épithéliales se différencient, une phase d'amplification de l'ADN viral par réplication des génomes viraux pourrait intervenir.

L'expression des protéines L1 et L2 dans les couches les plus superficielles de l'épithélium permet alors l'encapsidation du génome et la production de nouveaux virions.

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

Ces virions sont enfin libérés dans le milieu extérieur avec les cellules desquamantes, la muqueuse est alors très infectante et le risque de transmission est très important. **(26, 116, 187)**

Le cycle viral est étroitement dépendant du cycle cellulaire (**180**), pour maintenir les cellules en cycle, les protéines E7 et E6 sont exprimées à un faible taux.

La protéine E7 induit la dégradation de p130, une protéine régulatrice du cycle cellulaire, nécessaire au maintien des cellules en phase de quiescence. Par ailleurs la protéine E6 se lie à p53 et inhibe son activité transcriptionnelle, ce qui limite sa capacité à stopper le cycle cellulaire en G1 ou en G2/M. (**26,129**)

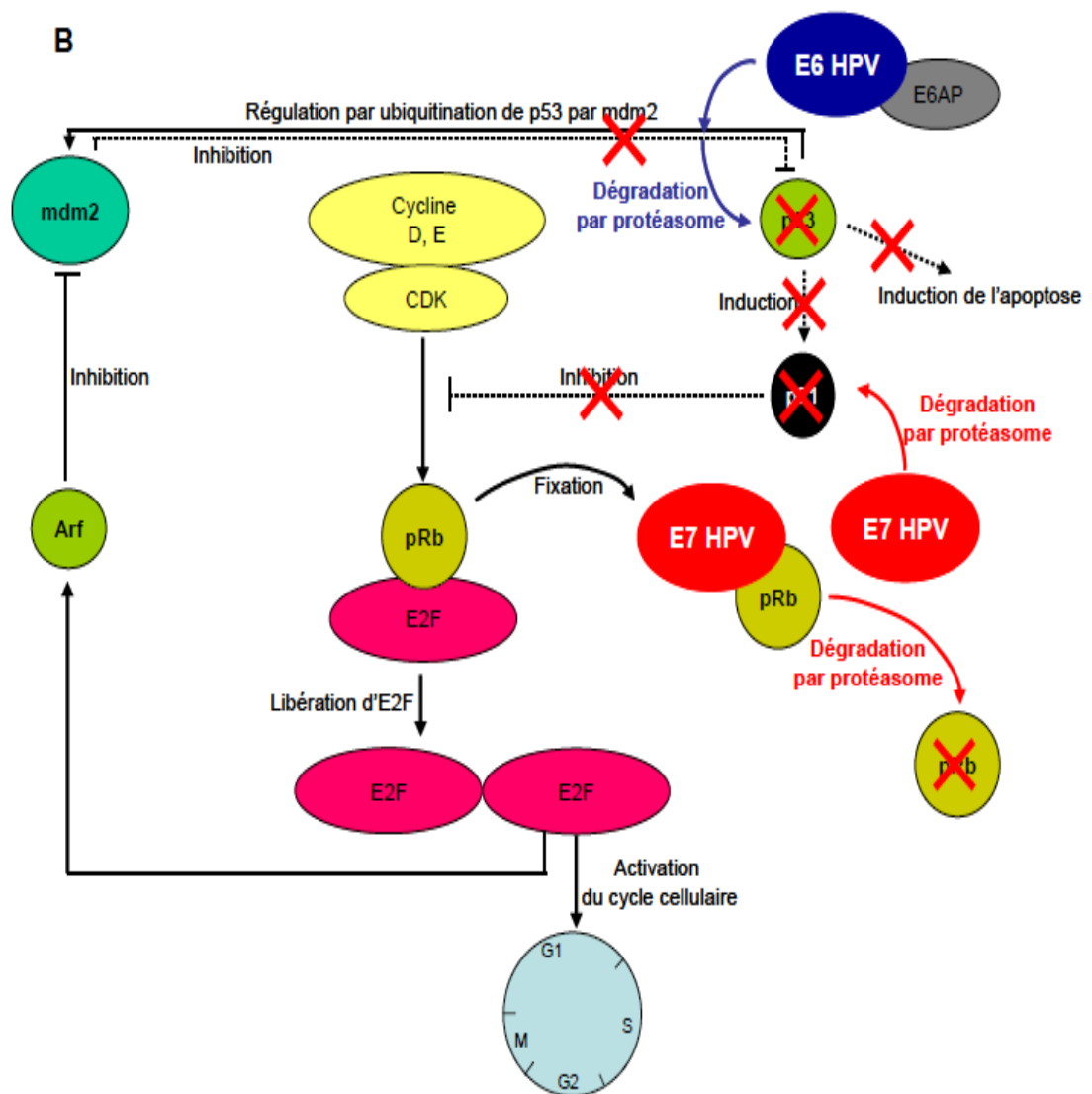


Figure (72) : Interactions des protéines E7 et E6 des HPV HR avec les protéines régulant le cycle cellulaire.

8.1.5.4. Intégration des Papillomavirus et carcinogénèse :

L'intégration du génome des HPV dans celui de la cellule hôte est un événement propre aux HPV à haut risque, c'est aussi un événement « terminal » dans le cycle de ces virus, car une fois leur génome intégré, la multiplication virale ne peut plus avoir lieu. **(57)**

L'intégration nécessite tout d'abord la linéarisation du génome viral qui s'opère le plus souvent au niveau des phases ouvertes de lecture E1 et E2. IL s'ensuit des anomalies d'expression de la protéine E2 qui n'inhibe plus l'expression des oncoprotéines virales E7 et E6. C'est l'expression continue et concomitante de E7 et E6 qui est à l'origine de l'immortalisation et de la transformation des cellules infectées. (fig.73) **(116, 129, 200)**

Plus récemment, il a été observé que E7 induisait la dégradation de p105Rb par la protéasome et que cette dégradation était nécessaire à l'immortalisation des cellules et à l'induction d'anomalies lors de la mitose. **(187)**

E6 agit de deux manières sur la p53, soit elle favorise sa dégradation en association avec l'ubiquitine ligase E6AP, soit elle bloque son activité de facteur de transcription essentiel dans la régulation du cycle cellulaire. **(187)**

Ainsi, l'action combinée des oncoprotéines virale E6 et E7 conduit à une prolifération cellulaire qui n'est plus contrôlée. Cette prolifération s'accompagne d'une accumulation d'anomalies génétiques qui peut conduire à l'immortalisation puis à la transformation de la cellule. **(200, 187)**

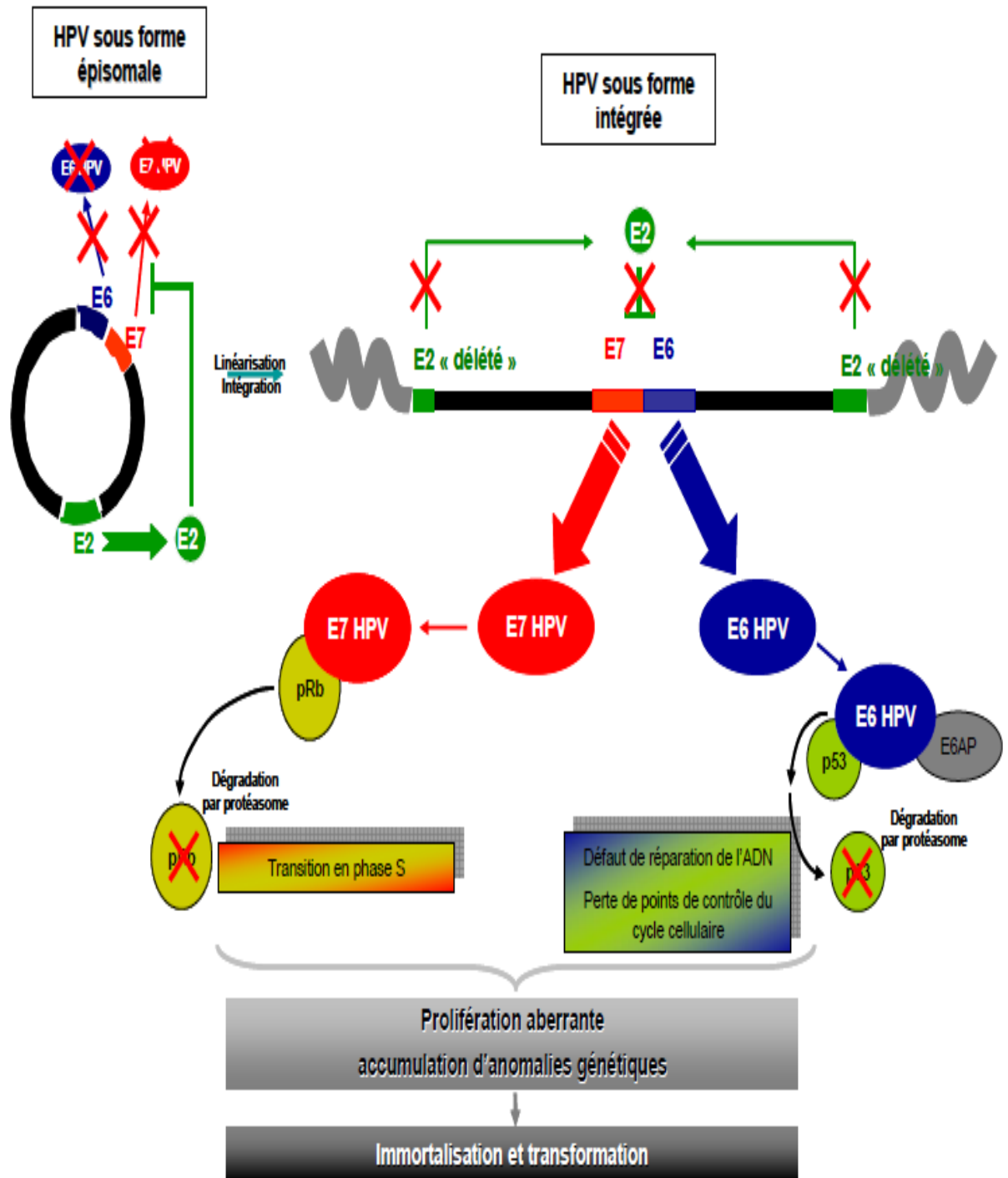


Figure (73) : Intégration des HPV à haut risque et mécanismes d'immortalisation et de transformation.

8.1.5.5. Outils diagnostics de l'infection à HPV :

Les papillomavirus ne sont pas détectables en routine par des tests sérologiques; ils ne sont pas cultivables in vitro. Les méthodes de détection qualitative et quantitative, ainsi que le typage de ces virus sont donc essentiellement des techniques de biologie moléculaire, et reposent sur la mise en évidence de l'ADN viral dans les cellules infectées. **(197, 23)**

On distingue les techniques de détection de l'ADN viral sans amplification (techniques d'hybridation moléculaire) et après amplification par PCR (techniques d'amplification).

8.1.5.5.1. La technique d'identification :

8.1.5.5.1.1. Techniques d'hybridation moléculaire : (165)

- **L'hybridation in situ (HIS)**

Elle est réalisée sur frottis cellulaires et/ou coupes tissulaires. Elle permet de préserver la morphologie du prélèvement et de localiser spécifiquement les cellules infectées, donc d'établir des corrélations avec l'histopathologie.

Après prétraitement et dénaturation des acides nucléiques, l'hybridation consiste à déposer une sonde marquée (différents marquages existent : marqueur radioactif, enzymatique, ...) directement sur les cellules ou les coupes de tissus, et à laisser incuber une nuit à une certaine température.

L'aspect du signal final de révélation permet alors la localisation des zones infectées et aussi de préjuger l'état de l'ADN viral dans le noyau : un signal ponctué est en faveur d'une intégration au génome cellulaire alors qu'un signal diffus et homogène évoque plutôt des formes libres de l'ADN viral dans les cellules.

- **L'hybridation en phase liquide**

A partir d'un brossage cervico-vaginal, la détection de l'ADN viral se fait par hybridation avec des sondes ARN. La capture des hybrides est réalisée avec un anticorps spécifique des hybrides et ces couples ADN/ARN sont ensuite révélés par une technique immunoenzymatique utilisant un substrat qui permet une amplification du signal par un mécanisme de chimioluminescence. Il existe deux mélanges de sondes : sondes d'ARN spécifiques de 13 types d'HPV à haut risque oncogène (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) et de 5 types HPV à bas risque oncogène (6, 11, 42, 43, 44).

8.1.5.5.1.2. Les techniques d'amplification : (60, 43)

- La PCR

A l'heure actuelle, la technique d'amplification en chaîne de séquences d'ADN par la polymérase (polymerase chain reaction ou PCR) est la méthode la plus sensible (elle nécessite 10 à 100 copies d'ADN dans le prélèvement pour être positive) pour mettre en évidence l'HPV au niveau des prélèvements génitaux.

Cette réaction est le plus souvent réalisée à l'aide d'amorces dites consensus ; elles sont choisies au sein des régions communes et très conservées des génomes d'HPV et permettent l'amplification de la grande majorité des génotypes anogénitaux. Les amorces consensus les plus couramment citées dans la littérature sont les couples MY09/MY11 et GP5+/GP6+, tous deux localisés dans la région L1. L'identification du génotype précis d'HPV s'effectue dans un second temps à partir du produit de PCR, différentes stratégies peuvent être suivies : hybridation à l'aide de sondes spécifiques, analyses de profil de restriction, séquençage direct du produit de PCR.

Pour augmenter la sensibilité de la PCR, on peut utiliser 2 couples d'amorces et réaliser 2 PCR successives (PCR nichée ou nested-PCR).

La PCR reste une technique délicate, exposée aux risques de contamination.

- La PCR in situ

Au même titre que l'hybridation in situ, cette technique permet d'associer la très grande sensibilité de la PCR et la localisation tissulaire des acides nucléiques. Cette technique qui permet de génotyper des HPV sur des coupes fixées en paraffine, s'avère souvent très délicate, difficile dans sa réalisation et sa reproductibilité avec un risque de faux positifs lié à un bruit de fond trop élevé.

- La PCR quantitative

Le développement de PCR quantitatives notamment celles basées sur la technologie récente en temps réel permet de mesurer la charge virale du virus au sein d'un échantillon. L'apport de ce paramètre quantitatif en tant que facteur pronostic d'évolutivité de la lésion cervicale reste encore néanmoins à évaluer.

8.1.4.6. La vaccination :

Il existe deux vaccins ayant une autorisation de mise sur le marché **(19,192)** :

- **Gardasil** (produit par Sanofi Pasteur MSD) depuis septembre 2006.

C'est un vaccin anti HPV tétravalent.

Il protège contre les HPV 16 et 18, responsables de 70% des lésions cancéreuses au niveau du col de l'utérus et 50% des CIN 2 et 3.

Il protège aussi contre les HPV 6 et 11, responsables de 95% des verrues génitales externes, ou condylomes.

- **Cervarix** (produit par GlaxoSmithKline) depuis septembre 2007.

C'est un vaccin bivalent, il protège contre les HPV 16 et 18.

8.1.5.6.1. Fabrication :

Les vaccins sont fabriqués à partir de molécules de synthèse. **(91)**

La structure de base de l'HPV contient une enveloppe (capside protéique) englobant une molécule d'ADN. C'est la capsidite du virus qui joue un rôle d'antigène spécifique pour chaque virus. L'ADN viral est quant à lui à l'origine des lésions.

Les vaccins sont constitués de fausses capsides de synthèse, vides, dépourvues d'ADN. Ils contiennent des adjuvants à base d'aluminium. **(192, 91)**

8.1.5.6.2. Schéma vaccinal : (91)

– Pour le Gardasil : trois doses de 0,2 à 0,5 ml en voie intramusculaire (respectant un intervalle de deux mois entre la première et la deuxième injection, et un intervalle de quatre mois entre la deuxième et la troisième injection).

– Pour le Cervarix : trois injections de 0,1 à 0,5 ml par voie intramusculaire (respectant un intervalle de 1 mois après la première injection et de 5 mois après la deuxième injection).

1.5.6.3. Recommandations :

Différents pays européens ont mis en place des protocoles nationaux de vaccination. Pour la plupart ils ciblent la population féminine entre 11ans (Espagne, Suisse et Portugal) et 17 ans (Allemagne), excepté pour l'Autriche qui cible la population masculine et féminine âgées de 9 à 15 ans (). En France, la vaccination est recommandée pour les jeunes filles de 14 ans. Elle peut également être proposée en rattrapage pour les jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle. **(79)**

Plusieurs experts s'accordent à dire que la vaccination de la population masculine pourrait être recommandée, et ce même si son bénéfice n'a pas encore été prouvé par des études spécifiques. **(192)**

La vaccination contre les infections à papillomavirus ne se substitue pas au dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par le frottis cervico-

vaginal, y compris chez les femmes vaccinées, mais vient renforcer les mesures de Préventions, toutes les jeunes femmes vaccinées ou non vaccinées doivent continuer à bénéficier du dépistage selon les recommandations en vigueur. **(115)**

8.1.5.6.4. Efficacité :

Les vaccins ont une efficacité proche de 100% en termes de protection chez les patientes naïves de toute infection par HPV au niveau du col utérin. En revanche, la protection est nettement plus faible chez les patientes non naïves (inférieure à 50%) **(79)**

Comparativement, après une infection naturelle par un virus HPV, la réponse en anticorps est faible, la séroconversion est lente et inconstante (60 %) et une réinfection est possible. **(115)**

L'efficacité du Gardasil a été testée lors de quatre essais randomisés contrôlés en double aveugle (vaccin contre placebo) incluant 20500 femmes de 16 à 26 ans. La durée de protection à long terme n'est pas encore connue mais elle est d'au moins 10 ans. On ne sait pas encore si un rappel sera nécessaire, pour le moment il n'est pas recommandé. **(79)**

La vaccination n'étant pas obligatoire et les garçons étant exclus actuellement de cette vaccination, la chaîne de contamination n'est pas rompue. **(192)**

8.1.5.6.5. Effets indésirables signalés : (38)

Jusqu'en mai 2009, 1300 incidents ont été signalés.

85% sont connus, bénins et transitoires : douleurs au site d'injection, fièvre, syncope, urticaire.

Dans les effets indésirables rares, on peut mentionner : fièvres fortes et douleurs articulaires.

Le taux des manifestations auto-immunes (notamment les démyélinisations) reste inférieur à celui de la population générale. L'analyse de chaque cas n'a pas permis d'établir un lien de causalité.

Aux états unis, des embolies pulmonaires et phlébites ont été signalées : dans plus de 90% des cas il existait un facteur de risque associé.

Il y a eu deux cas de syncope avec convulsions en Espagne, d'évolution favorable.

8.1.5.6.6. Contre-indications / grossesse / allaitement : (192, 91)

- Une hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients du vaccin contre indique formellement l'injection. De même, les sujets ayant présenté des symptômes indiquant une hypersensibilité après l'administration d'une dose ne doivent pas recevoir d'autres doses.

- L'administration du vaccin doit être différée chez les individus souffrant d'une maladie fébrile aiguë sévère. Cependant, la présence d'une infection mineure,

comme une infection modérée des voies respiratoires supérieures ou une fièvre peu élevée, n'est pas une contre-indication à la vaccination.

- Le vaccin ne doit pas être injecté par voie intra-vasculaire.

Les données sont insuffisantes pour recommander le vaccin au cours de la grossesse. Par contre il peut être administré chez les femmes qui allaitent.

8.1.5.6.7. Questions en suspens : (79)

- Vaccin prophylactique et non thérapeutique.
- Quel impact sur les programmes de dépistage ?
- Ne protège pas contre toutes les souches de l'HPV.
- Evolution (souches résistantes?) et modification des souches bénignes (virulence augmentée?).
- Peu de recul sur les effets secondaires à moyen et long terme. Expérimentation peu étayée sur une période d'essai trop courte.
- Quelle sera la durée de l'immunité ?
- Les femmes peuvent se sentir protégées et renoncer à tort au contrôle gynécologique.

8.2. LE CANCER DU COL DE L'UTERUS :

8.2.1. Epidémiologie descriptive :

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme avec près de 493 000 nouveaux cas estimés en 2002 et plus de 500 000 en 2005. Le cancer du col de l'utérus a provoqué en 2005 près de 260 000 décès dont près de 95 % dans les pays en développement, pays dans lesquels ce cancer est la première cause de mortalité par cancer dans la population féminine. **(128, 58)**

Il existe une grande inégalité de répartition de l'incidence selon les pays, au bénéfice des pays industrialisés, 83 % des nouveaux cas de cancers survenant dans les pays en voie de développement. Le taux d'incidence standardisé (sur la structure d'âge de la population mondiale) varie de 2,1 (en Égypte) à 47,3 (au Zimbabwe) cancers invasifs du col utérin pour 100 000 femmes selon les pays. **(148, 19, 42)**

Le risque d'être atteint d'un cancer du col utérin au cours de la vie est estimé à 4 % dans les pays en voie de développement et inférieur à 1 % dans les pays industrialisés. **(128, 42, 199)**

Bien que l'incidence du cancer du col soit en décroissance progressive, le dépistage reste encore insuffisant et un bon nombre de cancer du col de l'utérus reste découvert à un stade avancé. **(199)**

8.2.2. Facteurs de risque :

Le cancer du col de l'utérus est lié à certains facteurs de risques qui sont :

- Le rôle majeur de l'infection par le virus HPV a clairement été identifié, avec un pouvoir oncogène particulier pour les types 16, 18, 31, 33, 35, 39. Le lien causal entre les infections HPV HR et le cancer du col de l'utérus a été bien établi par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) et l'organisation mondiale de la santé (OMS) qui classent les deux génotypes HPV 16 et 18 comme agents carcinogènes. **(199, 82, 116)**
- la co-infection par d'autres IST, notamment l'infection par Herpes simplex virus de type 2, infection à Chlamydiae Trachomatis. **(176, 202)**
Une nouvelle recherche Scandinave indique que les femmes infectées par le chlamydia, maladie sexuellement transmise, pourraient être six fois plus enclines à contracter un cancer cervical que les femmes non infectées.
- Le comportement sexuel : le nombre de partenaires sexuels est en effet un des facteurs déterminants de l'infection à HPV oncogène. Le risque de développer un cancer du col est trois fois plus important chez les femmes ayant 10 partenaires différents, par rapport à celles ayant un seul partenaire. **(164, 115)**
- La précocité des rapports sexuels : Les femmes ayant eu leur premier rapport sexuel avant l'âge de 16 ans présentent un risque deux fois plus élevé que celles dont le premier rapport a eu lieu après 20 ans. **(82)**
- La multiparité : Les femmes ayant eu de nombreuses grossesses à terme présentent un risque accru de développer un cancer du col de l'utérus. On ne sait pas exactement pourquoi ce risque augmente selon le nombre de grossesses, mais on croit qu'il pourrait s'agir de changements hormonaux et de plusieurs autres facteurs. **(127)**
- Le bas niveau socio-économique: L'appartenance à une classe défavorisée, un faible niveau d'éducation contribuent au risque de développer un cancer du col utérin. Ceci est souvent associé à un déficit nutritionnel, à de nombreuses naissances, à des infections génitales intercurrentes et à un accès limité au dépistage. **(16, 116)**
- Le tabac : Les fumeuses ont un risque 2,4 fois plus important de développer un cancer du col de l'utérus. Le mécanisme physiopathologique exact de

cette interaction reste incompris Il semblerait que les agents carcinogènes contenus dans le tabac puissent atteindre et se concentrer dans la zone du col utérin, à l'instar de ce qui se passe avec d'autres organes comme le poumon, la vessie, le foie ou l'estomac. Ces mêmes agents interagiraient avec le papillomavirus, principal cause du cancer du col de l'utérus. **(31)**

- La contraception : La relation entre cancer du col de l'utérus et prise de contraceptifs oraux a été évoquée mais le lien reste cependant incertain avec un risque relatif faible. **(31, 177)**
- Le statut immunitaire : La prévalence des infections génitales à HPV oncogènes et des lésions cervicales qui leur sont associées est très augmentée chez les sujets transplantés rénaux et/ou dialysés par rapport aux sujets immunocompétents. Chez les femmes infectées par le VIH, la prévalence des infections à HPV est également accrue et ce par défaut de clairance virale qui favorise la persistance de l'infection. **(56)**
- Facteurs diététiques : Des études ont souligné que les fruits et légumes riches en vitamine C, folates ou caroténoïdes, auraient un effet protecteur et favoriseraient la régression des lésions de bas grade. En revanche, un déficit en vitamine A favoriserait le développement des lésions intra épithéliales. **(181)**
- Prédilection génétique : Le développement de cancers cervicaux peut être associé à l'expression d'haplotypes HLA particuliers. L'allèle DQB1*0301 seul ou combiné avec DRB*0401 est associé au cancer du col utérin ; à l'inverse, DRB1*1501 seul ou associé à DQB1*0602 n'est pas significativement augmenté dans le cancer ; l'allèle DQB1*0501 aurait un effet protecteur. **(27)**

8.2.3. Temps de latence :

L'intervalle minimal entre l'infection au HPV et le développement du cancer invasif est de 7 ans et l'intervalle moyen est de 15 à 20 ans. **(57)**

La persistance du HPV peut causer le développement du CIN 3 et, après une latence d'environ 13 ans, le développement du cancer invasif. **(57, 116)**

La charge virale pourrait influencer l'évolution vers le cancer : le temps d'incubation entre le moment de la première lame positive pour le HPV16 et le diagnostic de carcinome in situ est estimée à 17 ans pour les cas avec une charge virale élevée et à plus de 19 ans pour les cas avec une charge virale moyenne. **(16)**

La longue période de latence suggère l'influence d'autres facteurs et de modifications dans le génome cellulaire. **(116)**

L'incidence des carcinomes in situ est la plus élevée entre 25 et 40 ans et l'incidence du carcinome envahissant est maximale entre 48 et 55 ans.

Le risque cumulatif de CIN 3 est de jusqu'à 10 % à l'âge de 50-60 ans. **(57)**

8.2.4. Histoire naturelle et évolution :

Les papillomavirus présentent une spécificité stricte d'espèce et ne se répliquent qu'au sein des cellules des épithéliums stratifiés. **(116)**

Les virus pénètrent l'épithélium via de micro lésions et infectent les cellules de la couche basale, seules capables de proliférer. **(57)**

Les cellules cibles des virus sont facilement accessibles au niveau de la zone de jonction entre l'épithélium malpighien de l'exocol et l'épithélium glandulaire de l'endocol, d'où la localisation fréquente des lésions virales à ce niveau. (fig.74) **(57,116)**

Les récepteurs du virus ainsi que le mécanisme demeurent encore inconnus.**(26)**

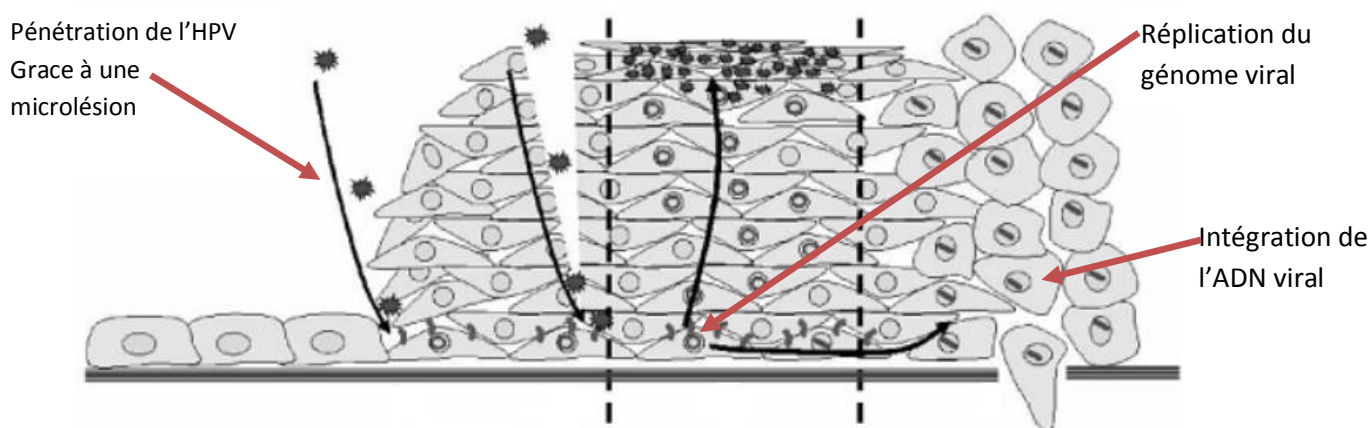


Figure (74) : introduction de l'HPV dans l'épithélium pluristratifié.

Le cycle viral suit la différenciation de l'épithélium **(67)**. La réplication du génome viral s'effectue dans les cellules basales. L'ADN viral, après décapsidation, migre ensuite vers le noyau cellulaire, où se produisent la réplication du génome viral et le maintien de ce génome dans les cellules basales et supra basales en phase de synthèse d'ADN, indispensable au cycle viral **(82,67)**. Les protéines de structure L1 et L2 permettent d'assembler des particules virales et d'encapsider l'ADN viral : elles sont exprimées dans les zones différenciées plus ou moins kératinisées selon l'épithélium. **(74)**

Les cellules chargées de virions vont ensuite desquamer et se lyser à la surface de l'épithélium, assurant ainsi la diffusion virale. **(116)**

Au sein de ces cellules infectées, la présence d'inclusions virales, appelées koilocytes, permet leur reconnaissance ; en effet, ces koilocytes sont pathognomoniques de l'infection par HPV, et sont recherchés et visibles sur le frottis cervico vaginal.**(107)** (fig.75)

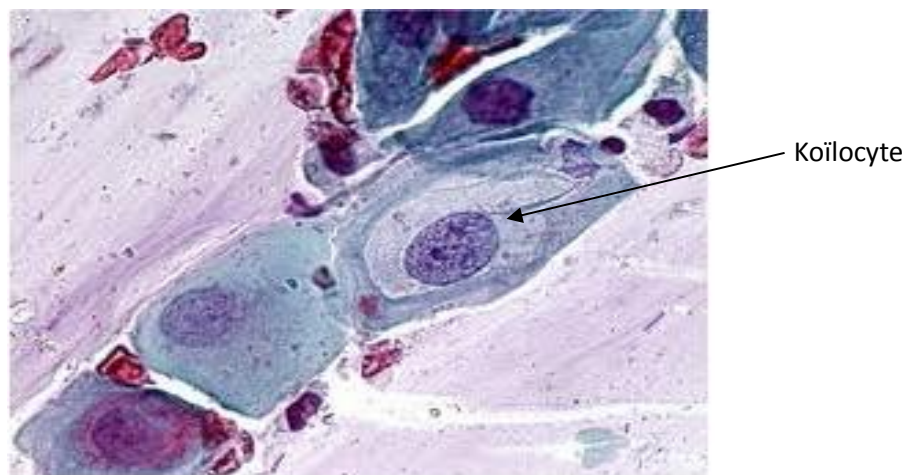


Figure (75) : Aspect cytophotomicroscopique d'un koilocyte (MO.100X).

A savoir qu'une infection par un génotype de HPV n'est pas immunisante vis à vis des autres génotypes et que des co-infections par plusieurs génotypes d'HPV sont possibles. **(67)**

Le plus souvent, en particulier chez la femme de moins de 30 ans, les infections à HPV au niveau du col utérin sont inapparentes et transitoires ; les anomalies cytophotomicroscopiques et histologiques qu'elles ont pu induire disparaissent spontanément : c'est ce qu'on appelle la clairance virale (guérison spontanée). **(16)**

En effet, l'élimination de l'infection virale des HPV ou clairance virale est assez rapide et fréquente ; environ 70 % des infections disparaissent en 12 mois et 90 % en 24 mois. **(16)**

8.2.5. Les lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col: (fig.76)

8.2.5.1. Dysplasies cervicales :

Les dysplasies sont encore appelées néoplasies cervicales intraépithéliales ou CIN « Cervical Intraepithelial Neoplasia », cette appellation fait référence à la classification histologique de Richart à différents stades de gravité et correspondent à un bouleversement de la structure du col utérin. **(57)**

8.2.5.2. Cancer in situ :

Cancer au stade initial de son développement, restant limité au tissu qui lui a donné naissance, sans franchissement de la membrane basale (cancer non invasif) **(107)**. Cette dénomination ne concerne que l'adénocarcinome, le carcinome épidermoïde in situ n'étant pas véritablement individualisé de la CIN 3. **(57)**

8.2.5.3. Cancer invasif :

En clinique, plusieurs formes de cancer du col de l'utérus sont décrites : forme infra-clinique avec frottis cervicaux positifs, formes bourgeonnantes et hémorragiques, formes infiltrantes ou encore formes ulcératives. **(34)**

Deux formes histologiques sont décrites :

-Le cancer épidermoïde ou SCC « Squamous-Cell Carcinoma » Ils naissent de la jonction pavimentocylindrique, laquelle est le plus souvent exocervicale, la lésion étant alors visible à l'exocol pluristratifié de l'exocol, de loin la forme la plus fréquente (80 à 95 %).

-L'adénocarcinome ou ADC « Adenocarcinoma », développé à partir de la muqueuse de l'endocol, rare mais qui présente des aspects microscopiques particulièrement variés.

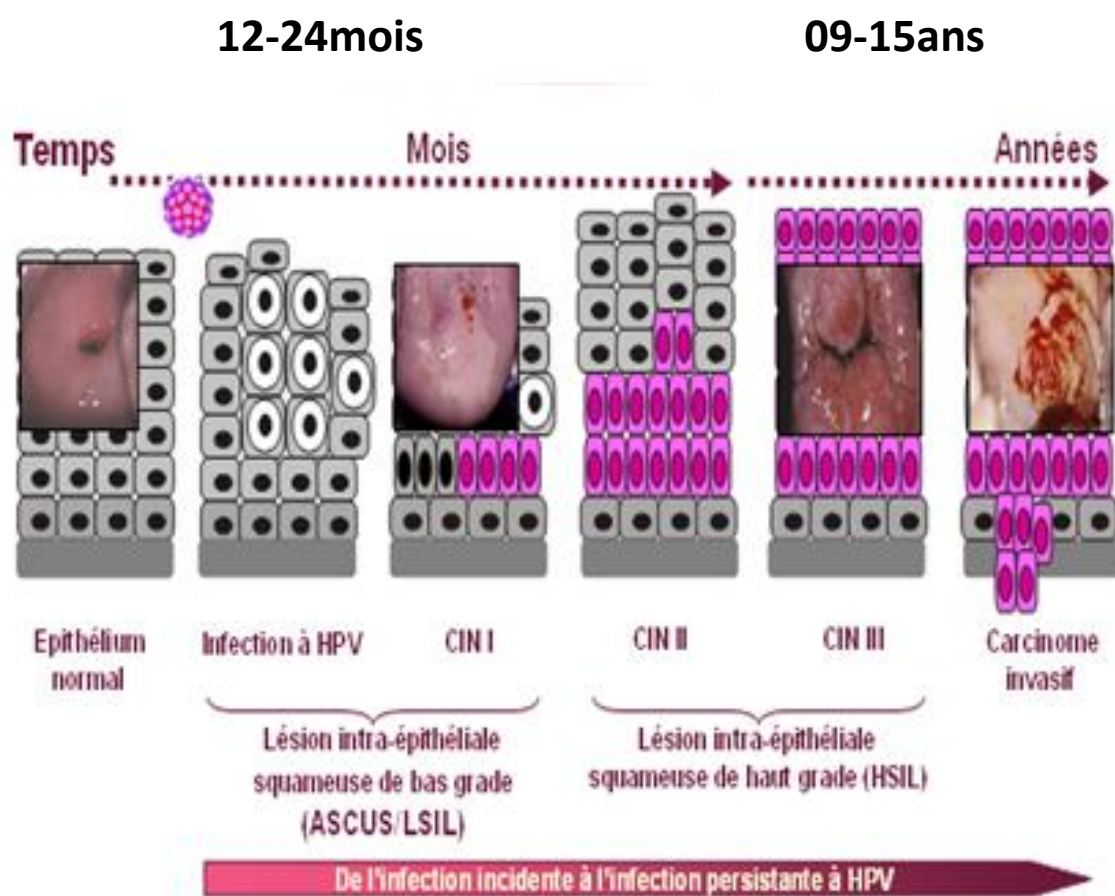


Figure (76) : Histoire naturelle du cancer du col utérin.

8.2.6. Détection des lésions :

Pour évaluer les lésions épithéliales du col utérin trois examens complémentaires existent : la cytologie, la colposcopie et l'histologie. **(12)**

8.2.7. Traitement :

Les modalités thérapeutiques dépendent essentiellement du degré de gravité des néoplasies intra-épithéliales. **(115)**

- Pour les néoplasies intra-épithéliales de bas grade (CIN 1) associées à des lésions condylomateuses, l'indication est celle d'une vaporisation laser CO₂, à une profondeur de 5 mm passant au moins à 3 mm au delà des lésions reconnues à l'examen colposcopique.
- Pour les CIN 2, les CIN 3, les cancers in-situ du col de l'utérus associés à des lésions condylomateuses, l'indication est celle d'une conisation.
- Cas d'existence de lésions micro-invasives : le traitement conservateur pourra être maintenu à condition qu'il n'existe aucun facteur de risque ou anatomopathologique.

CHAPITRE 9

MATERIELS & METHODES

9.1. INTRODUCTION :

Le cancer du col utérin est le deuxième cancer de la femme en ALGERIE, après le cancer du sein.

Les patientes arrivent généralement à l'hôpital avec une lésion au stade invasif. D'où la nécessité du développement d'une activité de dépistage préventif des lésions pré-cancéreuses et cancéreuses du col utérin.

Dans ce travail, nous essaierons :

- De faire un bilan rétrospectif de l'activité cytologique réalisée par le laboratoire de Cytologie Clinique, Cytogénétique et Biologie de la reproduction (Pr A-SEKHRI) du CHU de CONSTANTINE de 2009 à 2011.
- De déterminer la fréquence des différentes lésions précancéreuses et cancéreuses dans la population considérée.
- De déterminer les facteurs de risque.

9.2. Cadre d'étude :

Ce travail a été réalisé au Laboratoire d'Histologie-Cytologie Clinique, Cytogénétique et Biologie de la Reproduction du CHU de CONSTANTINE.

Des activités hospitalo-universitaires s'y déroulent notamment: l'enseignement de l'Histologie, une pratique biologique et clinique entrant dans le cadre de la Biologie Médicale de la Reproduction et du Développement Humain et de la cytopathologie.

- Dans le domaine de la reproduction on y pratique : spermogramme, spermocytogramme et le test post-coïtal de HUHNER.
- Dans le domaine de la cytopathologie : cytoponction des masses solides et cytologie des liquides.
- De la colpocytologie de dépistage préventif du carcinome du col utérin: le test de Papanicolaou ou FCV.
- Des tests chromatinien sexuels (corpuscules de BARR).

Le personnel en charge de cette activité est composé de :

- Un (01) professeur agrégé.
- Un (04) maitres assistantes.
- Une (01) sage femme pour le prélèvement.
- Techniciens (biologiste et TSS).
- Une (1) aide soignante pour la stérilisation du matériel.

9.3. Matériel et Méthodes :

9.3.1. Matériel :

Notre étude est une analyse rétrospective ayant porté sur 1000 cas de FCV pris en charge dans le Service d'Histologie-cytologie du CHU-CONSTANTINE, durant une période de 03 ans allant du 1^{er} Janvier 2009 au 31 décembre 2011. Nos patientes sont âgées de 18 ans à 74 ans et de situations matrimoniales diverses et variées.

9.3.1.1. Population étudiée :

Elle était constituée par l'ensemble des femmes en période d'activité génitale ou ménopausées.

9.3.1.1.1. Critères d'inclusion :

- Femmes en activité sexuelle dont l'âge est compris entre 18-74 ans.
- Tous les frottis cervicaux interprétables.

9.3.1.1.2. Critères de non inclusion :

- Femmes déjà suivies pour cancer du col utérin.
- Femmes ayant subi une hystérectomie totale.
- Femmes dont le prélèvement est de mauvaise qualité.

9.3.1.2. Période d'étude :

Notre étude s'est déroulée entre Janvier 2009 et Décembre 2011. Elle a concerné toutes les femmes se présentant dans notre laboratoire pour la réalisation d'un FCV, et les autres prélèvements adressés par les gynécologues du secteur privé.

9.3.1.3. Recrutement des patientes :

Le test de Papanicolaou est classé parmi les examens complémentaires de l'arsenal diagnostique en matière de santé reproductive: les femmes se sont adressées au laboratoire de cytologie clinique pour un bilan systématique dans le cadre de leucorrhées, de métrorragies, de bilan ou de suivi pour stérilité (primaire ou secondaire), d'initiation et de suivi de méthodes contraceptives.

9.3.2. Méthode :

Nous avons utilisé le frottis cervico-vaginal (FCV) conventionnel ou test de Papanicolaou qui représente un test de dépistage simple et un examen médical, non douloureux et efficace, destiné à prélever des cellules provenant du col de l'utérus.

Le but de cet examen consiste à rechercher des cellules montrant des signes de transformations précancéreuses, cellules dysplasiques, ou des cellules cancéreuses.

9.3.2.1. Fiche de renseignement :

Avant tout prélèvement, la sage femme doit impérativement remplir une fiche comportant certains renseignements indispensables pour l'interprétation des lames et qui doit être obligatoirement jointe au prélèvement.

La fiche de renseignements que nous présentons ici est le modèle utilisé dans le laboratoire d'Histologie-cytologie du CHU de CONSTANTINE. **(Annexe. I)**

9.3.2.2. Avant l'examen:

La patiente s'abstiendra de douches vaginales, de médications intra-vaginales et de rapports sexuels pendant les 24 heures précédant le prélèvement ; si possible en dehors des menstruations et d'un contexte infectieux local. C'est pour cette raison qu'il est conseillé dans les meilleurs des cas de faire pratiquer un prélèvement vaginal micro biologique avant le FCV.

9.3.2.3. Au moment de l'examen:

C'est sur une patiente à moitié nue, vessie et rectum vides, installée sur table gynécologique en position de TRENDELENBURG, sous bon éclairage, que sera pratiqué le prélèvement cellulaire cervico-vaginal.

L'examineur choisit le spéculum en fonction de l'âge de la patiente et de sa morphologie vulvaire; non lubrifié et stérile le spéculum est introduit dans le vagin de façon indolore exposant ainsi le col utérin.

L'examineur dispose à portée de main des spatules d'AYRE, des cytobrosses ou des écouvillons, des lames de verre porte-objet préalablement préparées et d'un fixateur (mélange d'alcool éther). **(Annexe .II)**

9.3.2.4. Le prélèvement :

Le fond du vagin étant bien exposé ainsi que le col utérin, ce dernier est « mouché » avec une compresse sèche, trois prélèvements sont alors pratiqués :

- le premier prélèvement (E) portant sur l'endocol est pratiqué soit à l'aide d'un écouvillon ou d'un tampon monté.
- le deuxième prélèvement (C) portant sur l'exocol particulièrement au niveau

de la zone de jonction entre l'exocol et l'endocol est obtenu par grattage circulaire avec l'extrémité étroite de la spatule d'AYRE.

- Le troisième prélèvement (V) portant sur le cul-de-sac latéral du vagin.

Pour chaque lame un numéro d'ordre est affecté et l'année de prélèvement est gravée à l'aide d'un crayon diamant avant d'être colorées puis montées.

9.3.2.5. L'étalement :

Le produit cellulaire recueilli immédiatement étalé en couche mince sur des lames de verre dégraissées préalablement préparées.

9.3.2.6. La fixation :

Le frottis ainsi réalisé est immédiatement fixé à l'aide de fixation chimique : un mélange à volume égal d'éthanol et d'éther.

9.3.2.7. Transport au laboratoire :

Il intéresse les frottis qui ont été réalisés en dehors du laboratoire. Après fixation, les lames sont mises dos à dos et sont glissées dans des enveloppes portant les noms des femmes ayant subi le prélèvement.

9.3.2.8. La coloration :

La coloration des lames est réalisée grâce à la technique de Papanicolaou.

(Annexe. III) cette dernière est actuellement universellement utilisée en cytologie génitale.

Elle propose plusieurs variantes de colorants cytoplasmiques ; les plus employés sont le EA36 et EA50 en combinaison avec le OG6.

Le colorant nucléaire est l'hématoxyline, qui colore les noyaux en bleu après mordantage par l'Alun de potasse.

Après coloration un montage entre lame et lamelle est réalisé au baume synthétique pour permettre l'examen microscopique

9.3.2.9. L'examen au microscope :

L'examen des frottis est réalisé grâce à un microscope photonique type Leica L 1100B, il se fait en deux temps:

- la lecture au microscope au faible grossissement (objectif. 10 X) pour un aspect général de la cellularité du frottis.

- puis l'analyse au microscope à l'objectif (40 X) pour une meilleure interprétation des aspects cytopathologiques à visé et intérêt diagnostics.

9.3.2.10. L'interprétation des frottis cervico-vaginaux :

L'interprétation des résultats est adoptée selon la classification de Bethesda (2001) (**Annexe. IV**). Ce système proposé en 1998 est actuellement recommandé à l'échelle mondiale pour formuler un compte rendu cohérent pour tous les cytologistes. Il s'applique quelque soit la technique du frottis (frottis conventionnel ou en milieu liquide).

9.3.3. Les tests visuels acide acétique et Lugol : (IVA-IVL)

9.3.3.1. Technique :

➤ Installation de la femme :

En position gynécologique ; la rassurer ; nettoyer la vulve ; rechercher au niveau de la vulve et de la région périnéale des signes de démangeaison, d'excoriation, d'ulcération, d'infection et/ou la présence de verrues.

Introduire doucement le spéculum vaginal stérile ; ouvrir doucement les lames du spéculum afin d'observer le col et les parois vaginales ; régler la lampe afin de disposer d'un éclairage approprié sur le vagin et sur le col.

➤ Examen sans préparation :

Observer la taille et la forme du col ; identifier l'orifice cervical externe ; noter la coloration de l'exocol, de l'endocol ; identifier les lèvres antérieures et postérieures ; identifier la ligne de JPC ; identifier la zone de remaniement.

➤ Procédure de l'IVA : Inspection visuelle à l'acide acétique

Appliquer sur le col doucement et généreusement une solution fraîchement préparée d'acide acétique à 5% ; attendre 1min ; observer l'apparition des lésions blanches ; observer si les lésions sont uniformément de couleur blanches (variation des couleurs à l'intérieur des lésions, présence de zones d'érosion à l'intérieur de la lésion) ; noter la taille et le nombre ; noter soigneusement le site (zone de remaniement proche de la JPC) ; la vitesse d'apparition ; la durée ; l'intensité (blanc brillant, blanc pâle, blanc mat) ; les limites de la lésion (marges nettes, floues, surélevées ou lisses, régulières ou irrégulières).

➤ Procédure de l'IVL : Inspection visuelle au lugol (Le test de Schiller)

Après avoir soigneusement noté les résultats de ce premier examen visuel, badigeonner le col délicatement mais généreusement, de soluté de lugol à l'aide d'un écouvillon de coton. Examiner attentivement le col à la recherche de zones iodo-négatives, en particulier dans la ZR, près de la JPC.

Eliminer l'excès d'iode accumulé dans les culs de sac vaginaux avec un coton sec.

9.3.3.2. Signification :

La classification des résultats de l'IVA et de l'IVL repose sur les changements de couleur c'est-à-dire à repérer au niveau de la zone de remaniement du col des zones acidophiles qui blanchissent sous l'effet de l'acide, ou des zones jaune iodonégatives.

➤ IVA négatif :

Lorsqu'on constate :

- Une absence de lésions acidophiles.
- La présence de lésions d'un blanc bleuté, ou la présence de lésions faiblement tachetées.
- Un polype naissant de l'orifice cervical et se révélant acidophile.
- Des kystes de Naboth acidophiles et prenant l'aspect d'acné blanchâtre (boutons),
Un blanchiment en liseré à la jonction des épithéliums pavimenteux et cylindriques.
- Des lésions acidophiles éloignées de la ZR.
- Des zones de ponctuation dans l'endocol, ce qui est dû à l'épithélium cylindrique, dont l'aspect rappelle à celui de grappes de raisin, et qui se colore en blanc à l'application d'acide acétique.

➤ IVA positif :

- Faiblement positif :

- Lorsqu'on observe des lésions définies, d'un blanc brillant ou trouble dont les marges restent vagues.
- Lésions plus proches de la JPC dans la ZR et situées non loin de l'orifice cervical externe.

- Fortement positif :

- Lorsqu'on observe des zones acidophiles, aux contours nets, distinct, bien définis, denses (d'un blanc opaque, ou d'un blanc terne, ou d'un blanc d'huître), accompagnées ou non de marges surélevées, plus proche de la ligne de jonction pavimento-cylindrique (JPC) dans la zone de remaniement (ZR) et situées non loin de l'orifice cervical externe.
- Cancer invasif : présence d'excroissance ulcero-proliférative saignant au contact.

➤ IVL négatif :

Les résultats suivants sont négatifs :

- Dans un col normal, seul l'épithélium cylindrique de la région endocervicale centrale ne prend pas la coloration et reste d'un blanc jaunâtre (pale), avec des marges uniformes ; toutes les autres zones exo cervicales sont de couleur brun acajou. Chez la femme nullipare, cela correspond à la zone de l'orifice externe ayant l'aspect d'un trou d'épingle, alors que chez la femme ayant déjà accouchée, cela correspond à la zone de l'orifice externe qui est élargi transversalement.

- Dans l'ectopie ou ectropion, puisque l'on trouve une zone importante tapissée par un épithélium cylindrique dans l'exocol, cette zone importante autour de l'orifice externe ne prend pas la coloration et reste d'un blanc jaunâtre (pale), avec des contours uniformes.

- Souvent, les polypes endocervicaux et les kystes de Naboth ne prennent pas l'iode.
- Dans l'infection à trichomonas vaginalis, le col dans sa totalité et même les cul-de-sac et le vagin peuvent revêtir des taches blanchâtres, qui sont désignées sous le terme de taches de léopard. Il n'est pas nécessaire d'effectuer une biopsie si c'est une infection à trichomonas vaginalis.

➤ **IVL positif :**

- Faiblement positif :

- On considère que le résultat est positif si l'on observe, provenant de la zone pâle endocervicale centrale, une projection latérale ou verticale, ou encore une zone en forme de langue, pale d'un blanc jaunâtre, ne prenant pas la coloration.

- Fortement positif :

- Si plus de 50% de l'exocol ne se colore pas en brun à partir de la zone centrale, pâle et comporte de nombreuses projections irrégulières.

- Les lésions d'un blanc jaunâtre, ne prenant pas la coloration sont plus épaisses et plus brillantes que celles observées dans le cas d'un résultat positif.

Cancer invasif précoce : la presque totalité du col ne prend pas la coloration et reste pâle.

9.3.4. La colposcopie :

C'est un examen qui se fait après application de l'acide acétique et du soluté de lugol sur le col.

Le col exposé par le spéculum est examiné grâce à un appareil optique grossissant 10 à 20 fois la muqueuse cervicale.

9.3.5. La biopsie :

Elle apporte la preuve de l'existence et de la nature de la lésion ; elle est effectuée selon le résultat de l'examen de la colposcopie.

Technique de prélèvement : on prélève après avoir placé le spéculum, à l'aide d'une pince à biopsie un fragment sur le col. Ces fragments sont fixés immédiatement dans le formol à 10% et acheminés dans le laboratoire d'anatomie pathologie pour un examen histologique.

9.4. Saisie et analyse des données :

Nous avons fait une saisie simple des textes, des tableaux et des graphiques sur le logiciel Word et Excel 2007 de Microsoft.

X² (Khi carré) ou chi carré :

Comme test statistique nous avons utilisé le Khi carré avec pour seuil de signification $P < 0,05$.

C'est un test de liaison permettant de vérifier s'il existe une relation entre le facteur de risque et le cancer du col de l'utérus.

Pour vérifier la corrélation du groupe ASCUS +, en fonction des facteurs de risque, on a effectués le test de Khi carré (X^2) d'indépendance **Dagnelie. 2007 (45)**.

Le test consiste à calculer une certaine valeur X^2 obs (groupe ASCUS+) qu'on compare avec une valeur théorique X^2 , $1-\alpha$ tirée à partir des tables statistiques de PEARSON.

Si la valeur de X^2 obs \geq à X^2 $1-\alpha$ on déduit alors qu'il y a dépendance, dans le cas contraire, si X^2 obs $<$ X^2 $1-\alpha$ on conclut la non dépendance des deux paramètres, avec $\alpha=0.05$. (**Dagnelie, 2007**).

Donc il y a moins de 5 chances sur 100 que la distribution résulte de hasard, la liaison est statistiquement significative entre la maladie et le facteur de risque, c'est-à-dire alpha (ou la probabilité pour X^2) est égal ou inférieur à 0,05 pour un nombre de degrés de liberté (DDL) égal à (1) ce qui est le cas pour cet outil de calcul statistique de (deux lignes et deux colonnes).

Selon la table du X^2 avec DDI = 1:

- $X^2 \geq 0.0158$, la probabilité alpha (ou degré de signification p) ≤ 0.90 ;
- $X^2 \geq 0.455$, la probabilité alpha (ou degré de signification p) ≤ 0.50 ;
- $X^2 \geq 1.074$, la probabilité alpha (ou degré de signification p) ≤ 0.30 ;
- $X^2 \geq 1.642$, la probabilité alpha (ou degré de signification p) ≤ 0.20 ;
- $X^2 \geq 2.706$, la probabilité alpha (ou degré de signification p) ≤ 0.10 ;
- $X^2 \geq 3.841$, la probabilité alpha (ou degré de signification p) ≤ 0.05 ;
- $X^2 \geq 5.412$, la probabilité alpha (ou degré de signification p) ≤ 0.02 ;
- $X^2 \geq 6.635$, la probabilité alpha (ou degré de signification p) ≤ 0.01 ;
- $X^2 \geq 10.827$, la probabilité alpha (ou degré de signification p) ≤ 0.001

5 – Tableaux 2 X 2 :

La formule générale du X^2 de Pearson conduit à une formule simplifiée de calcul pour le cas des tableaux 2 X 2. Représentons par a, b, c et d les fréquences absolues des quatre cases d'un tel tableau:

| Variable 1 | Variable 2 | | Total |
|------------|------------|--------|---------|
| | NORMAL+ | ASCUS+ | |
| NORMAL+ | a | b | a+b |
| ASCUS+ | c | d | c+d |
| Total | a+c | b+d | a+b+c+d |

La formule :

$$X^2 = \frac{n \left((ad-bc) - \frac{n}{2} \right)^2}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$$

n= variable aléatoire. **Dagnelie. 2007 (45).**

CHAPITRE 10

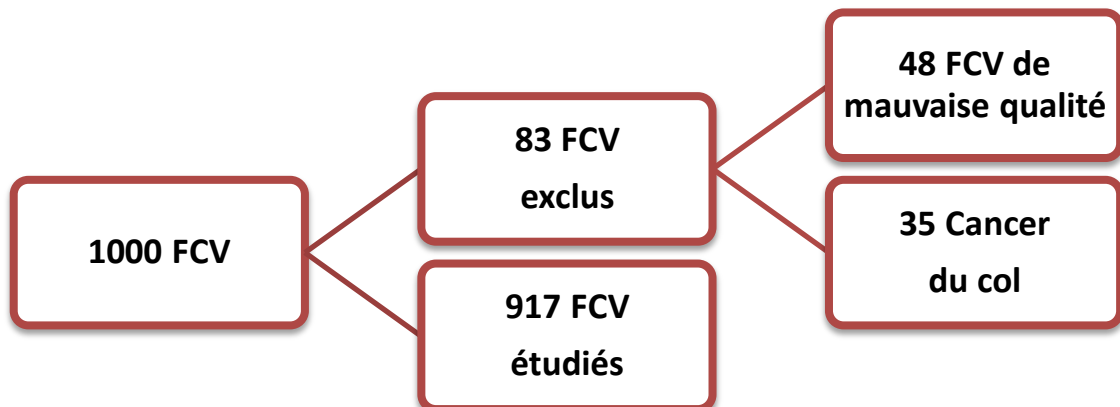
RESULTATS

DESCRIPTION DE L'EFFECTIF DE L'ETUDE:

Rappelons que nous avons étudié une série de 1000 femmes pendant la période d'activités allant de Janvier 2009 à décembre 2011 qui avaient été soumises au frottis.

Il ressort de l'analyse de cette population que :

- 917 patientes incluses.
- 83 patientes non incluses.
 - 48 FCV de mauvaise qualité.
 - 35 Cancer du col.



10.1. NOS RESULTATS GENERAUX :

10.1.1. D'un point de vue synthétique :

TABLEAU N°II : Répartition des 917 FCV en provenance des différents services.

| Service | Effectif | Fréquence |
|---------------------------|----------|-----------|
| Laboratoire Histologie | 711 | 77.5% |
| Autres (gynécologues, SS) | 206 | 22.4% |
| Total | 917 | 100% |

Après observation du tableau N°II, on remarque que la majorité des prélèvements, ont été réalisés au niveau du laboratoire d'Histologie – cytologie du CHU de CONSTANTINE qui vient en tête avec 711 FCV soit 77.5% suivi du secteur privé (gynécologues, PMI, SS) avec 206 FCV soit 22.4%.

*SS : secteur sanitaire.

TABLEAU N°III : Répartition des femmes selon le lieu de résidence.

| Résidence | Effectif | Fréquence % |
|--------------------|------------|--------------|
| CONSTANTINE | 857 | 93.4% |
| MILA | 11 | 1.1% |
| O.E.B | 04 | 0.4% |
| TEBESSA | 02 | 0.2% |
| SKIKDA | 10 | 1.09% |
| GUELMA | 06 | 0.6% |
| ILLIZI | 25 | 2.7% |
| JIJEL | 02 | 0.2% |
| Total | 917 | 100% |

Les femmes provenaient de toutes les wilayas de l'est mais la wilaya de CONSTANTINE représente 857 FCV dans notre série soit un pourcentage de fréquence de 93.4%, suivie par la wilaya d'ILLIZI avec 25 cas soit 2.7%.

TABLEAU N°IV : Répartition des femmes selon le motif de consultation.

| Motif | Effectif | Fréquence% |
|-----------------------------------|------------|---------------|
| Métrorragies | 65 | 7.0 % |
| Infection | 479 | 52.2 % |
| Douleurs pelviennes | 122 | 13.3 % |
| Suivi des méthodes contraceptives | 201 | 21.9 % |
| Bilan d'infertilité | 50 | 5.4 % |
| Total | 917 | 100% |

L'infection génitale a représenté le motif majeur de consultation ; elle a été retrouvée chez 479 malades soit 52.2%. Elle était soit isolée soit associée à des leucorrhées et/ou à des douleurs pelviennes.

10.1.2. D'un point de vue analytique :

10.1.2.1. L'âge des femmes dans notre échantillon :

TABLEAU N°V : Répartition des femmes par tranche d'âge.

| Tranche d'âge/an | Effectif | Fréquence |
|------------------|------------|--------------|
| 18-24 | 15 | 1.6% |
| 25-34 | 153 | 16.6% |
| 35-44 | 319 | 34.7% |
| 45-54 | 270 | 29.4% |
| 55-64 | 117 | 12.7% |
| 65-74 | 43 | 4.6% |
| Total | 917 | 100% |

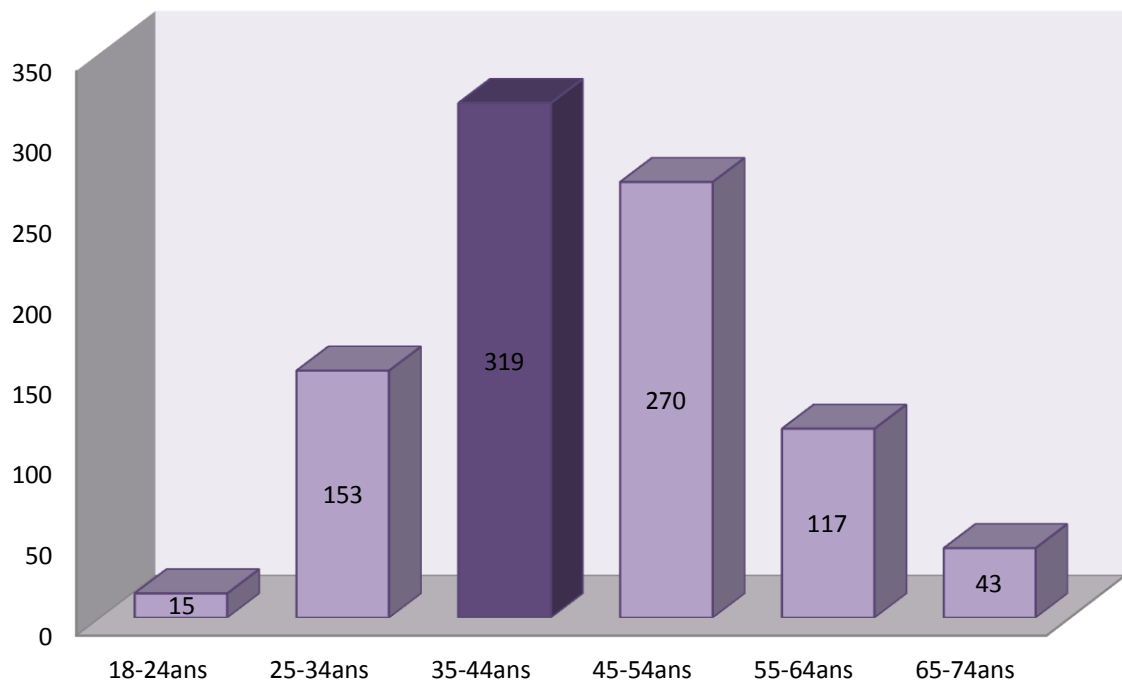


Figure (77): Age des femmes dans notre échantillon.

Il ressort de ce tableau N°V les enseignements suivants:

- On constate que l'âge des femmes effectuant le plus de frottis se situe entre (25-64 ans) avec un pic maximal entre 35-44 ans pour 319 FCV soit 34.7%
La moyenne d'âge=37.56 ±9.33 ans
- La tranche d'âge 35-44 ans a représenté 34.7% (soit 319/917).
- Cependant, la proportion des femmes jeunes, âgées de 18 à 24 ans demeure comparativement faible, elle est de l'ordre de 1.6%.
- Une baisse significative de l'activité de dépistage chez les femmes âgées de plus de 65ans avec seulement 4.6%.

10.1.2.2. Bilan cytologique dans notre échantillon :

TABLEAU N°VI : Répartition des résultats cytologiques selon la classification de Bethesda(2001).

| Résultats | Effectif | Fréquence% |
|-----------|----------|------------|
| Normal | 340 | 37.07% |
| LSIL | 446 | 48.6% |
| ASCUS | 100 | 10.9% |
| HSIL | 26 | 2.8% |
| Carcinome | 5 | 0.5% |
| Total | 917 | 100% |

Ce tableau N°VI nous permet de constater que:

- Nous avons 37.07% de frottis normaux.
- Nous avons une nette prédominance des frottis de type LSIL soit un taux de 446 donc un pic d'incidence à 48.6%.
- 13.7 % des cols utérins examinés ont présenté une lésion de type dysplasie (ASCUS, HSIL) donc participant à l'histoire naturelle du carcinome du col utérin.

Par convention, nous utilisons le signe **+** lorsqu'il s'agit de grouper les lésions dans le texte ou dans un tableau.

Par exemple:

Normal+ = Normal, LSIL*.

ASCUS+ = ASCUS*, HSIL*, Carcinome.

Selon le tableau N°VI nous enregistrons :

- **Normal+** (Normal, LSIL*) : 786 FCV soit **85.7%**.
- **ASCUS+** (ASCUS*, HSIL*, Carcinome) : 131 FCV soit **14.2%**

LSIL* : Low grade Squamous Intraepithelial Lesion = Lésions intra-épithéliales de bas grade.

ASCUS* : Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance = atypies des cellules malpighiennes de signification indéterminée.

HSIL* : High-grade squamous intraepithelial Lesion = Lésions intra-épithéliales de haut grade.

GRUPE NORMAL+ :

On remarque que ce groupe a un nombre élevé 786 FCV soit 85.7%.

Dans ce groupe la classe LSIL prédomine nettement avec 446 cas et un pic de fréquence à 48.6%.

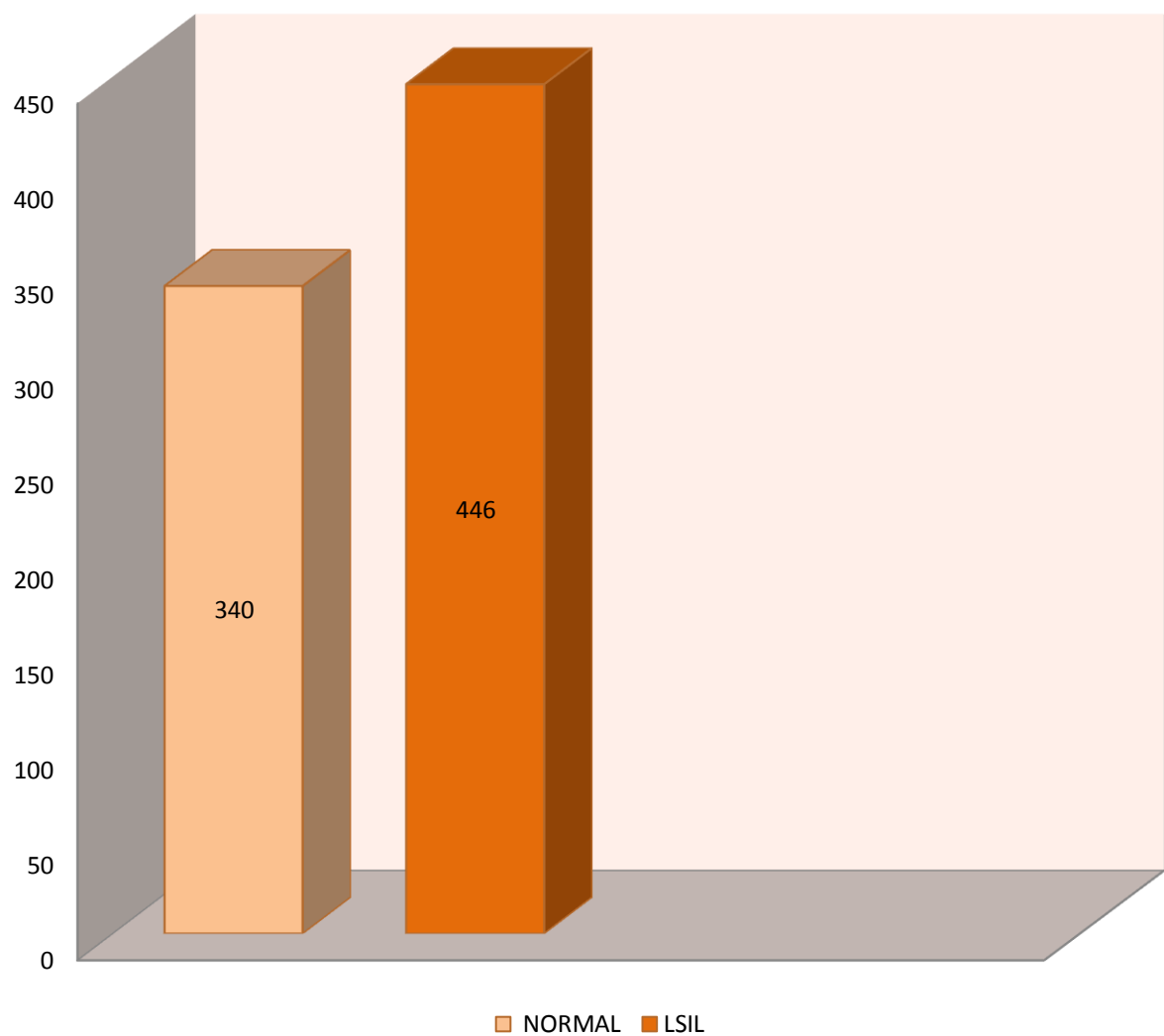


Figure (78): Répartition du groupe NORMAL+.

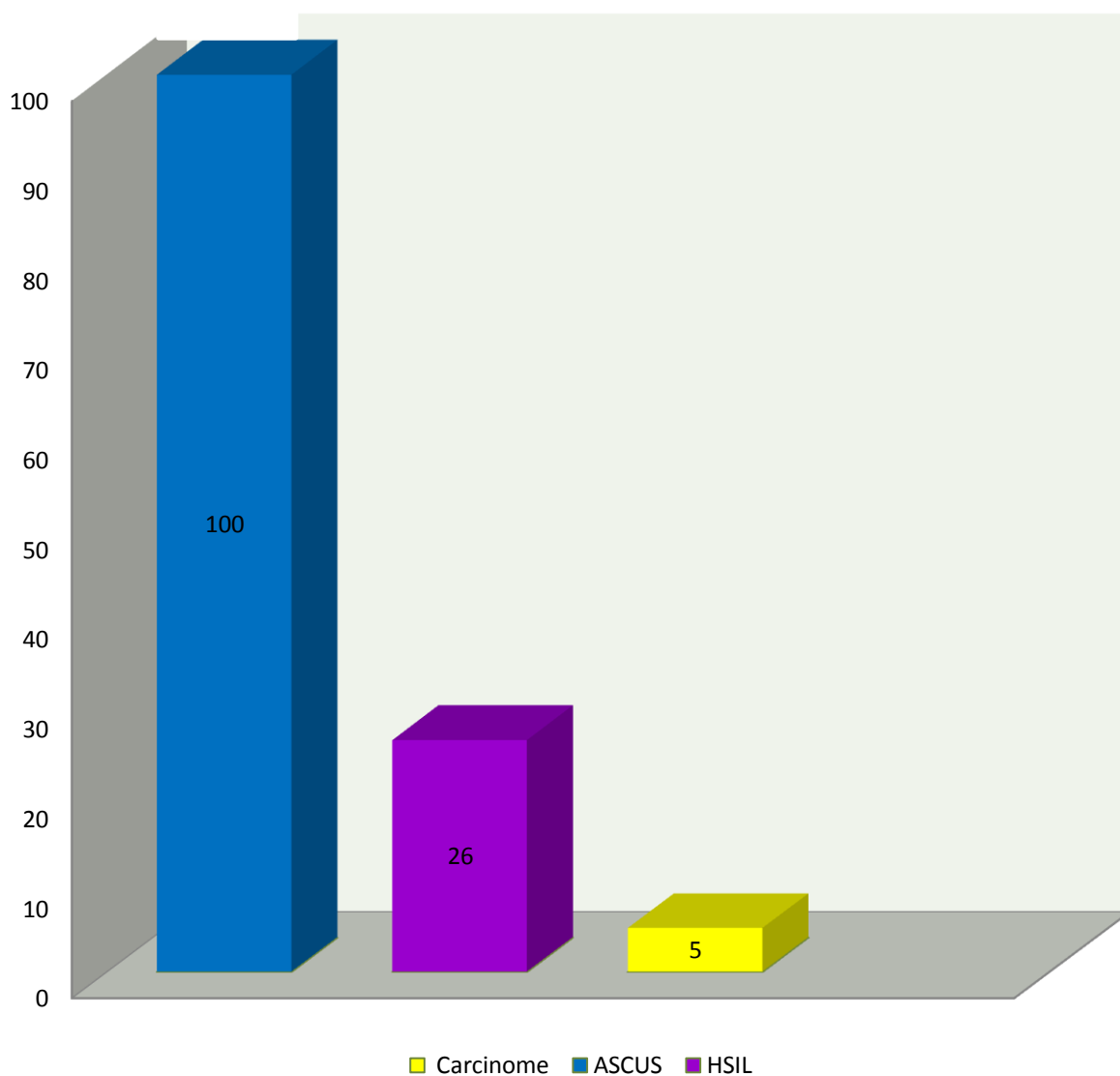
TABLEAU N°VII : Age des femmes du groupe NORMAL+.

| Age | Effectif | Fréquence |
|--------------|------------|--------------|
| 18-24 | 15 | 1.9% |
| 25-34 | 145 | 18.4% |
| 35-44 | 301 | 38.2% |
| 45-54 | 237 | 30.1% |
| 55-64 | 70 | 8.9% |
| 65-74 | 18 | 2.2% |
| Total | 786 | 100% |

Le tableau N°VII, indique que le groupe NORMAL + est retrouvé à tout âge mais sa fréquence est plus élevée entre 25-54 avec un pic entre 35-44 ans.

GROUPE ASCUS+ :

Le tableau N°VI montre que le groupe ASCUS + (131 FCV) soit 14.2% sur un total de 917 FCV, ont été répondus (ASCUS, HSIL, Carcinome).



Figure(79) : Répartition du groupe ASCUS+.

TABLEAU N°VIII : Age des femmes du groupe ASCUS +.

| Age | Effectif | Fréquence% |
|--------------|-----------|---------------|
| 18-24 | 2 | 1.5% |
| 25-34 | 26 | 19.8% |
| 35-44 | 42 | 32.06% |
| 45-54 | 39 | 29.7% |
| 55-64 | 14 | 10.6% |
| 65-74 | 8 | 6.1% |
| Total | 131 | 100% |

Le tableau N°VIII indique que sur 107 femmes soit 81.6% dont les frottis ont été classés (ASCUS, HSIL, Carcinome) l'âge a été situé entre 25-54 ans.

Comme pour le groupe NORMAL +, la fréquence des frottis du groupe ASCUS+ est élevé chez la femme en activité génitale.

EVOLUTION DU GROUPE ASCUS +:

Sur 131 femmes du groupe ASCUS + :

- 113 femmes ont bénéficiées du test IVA et IVL.
 - seules 96 femmes ont bénéficiées d'une colposcopie avec biopsie dirigée.
 - 17 femmes n'ont pas fait de biopsie car test au Lugol négatif.

- 18 femmes perdues de vue.

10.1.3. L'inspection visuelle après application d'acide acétique (IVA)

TABLEAU N°IX : Résultats de l'inspection visuelle après application d'acide acétique.

| Résultats IVA | Effectif | Fréquence |
|---------------------|----------|-----------|
| Négatif | 14 | 12.3% |
| Positif | 95 | 84.07% |
| Suspicion de cancer | 04 | 3.5% |
| Total | 113 | 100% |

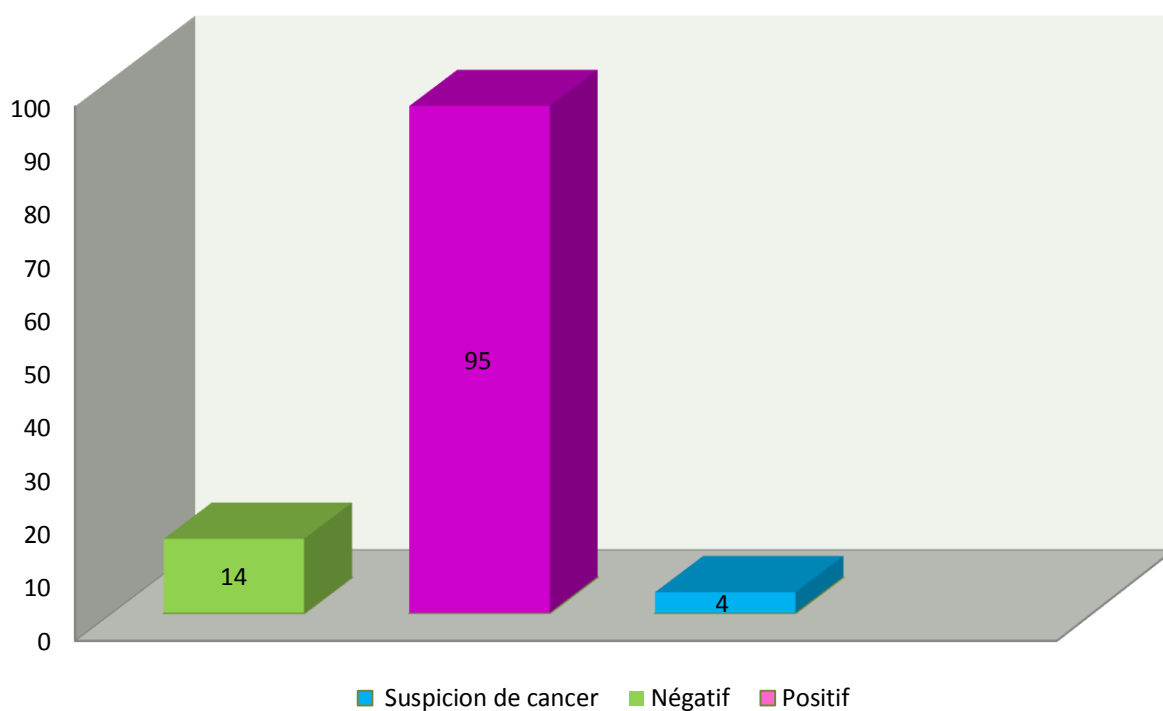


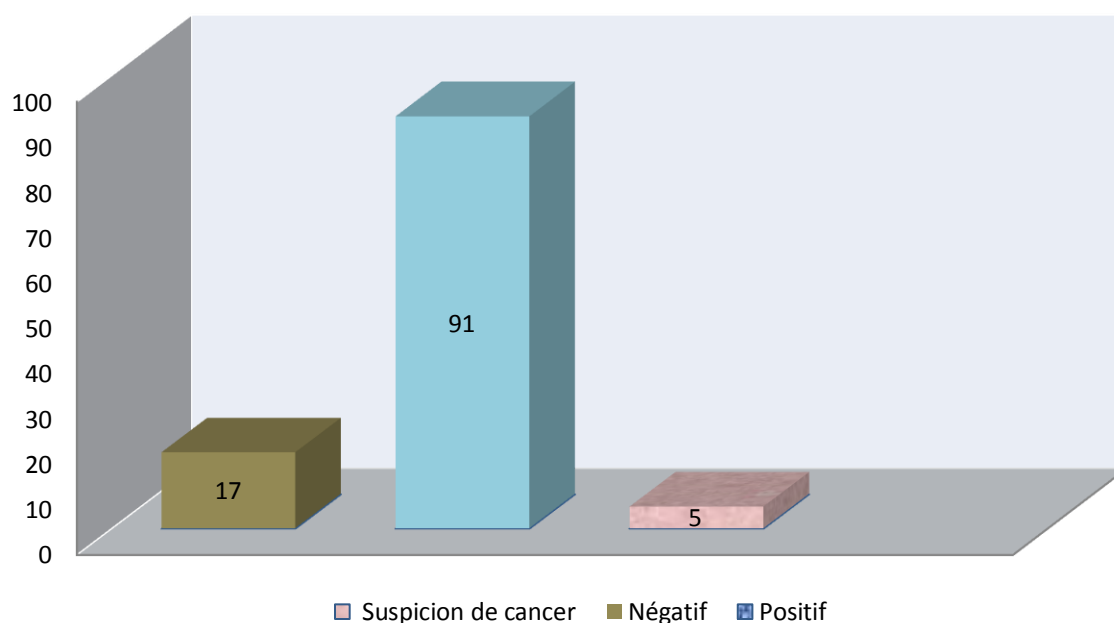
Figure (80): Résultats de l'IVA.

95 femmes soit 10.3% (95/917) ont présentée une acidophilie,
04 femmes soit 0.4% (4/917) ont présentée une suspicion de cancer.

10.1.4. L'inspection visuelle après application du lugol (IVL)

TABLEAU N°X : Résultats de l'inspection visuelle après application du Lugol.

| Résultats IVL | Effectif | Fréquence% |
|---------------------|----------|------------|
| Négatif | 17 | 15.04% |
| Positif | 91 | 80.5% |
| Suspicion de cancer | 05 | 4.4% |
| Total | 113 | 100% |



Figure(81): Résultats d'IVL.

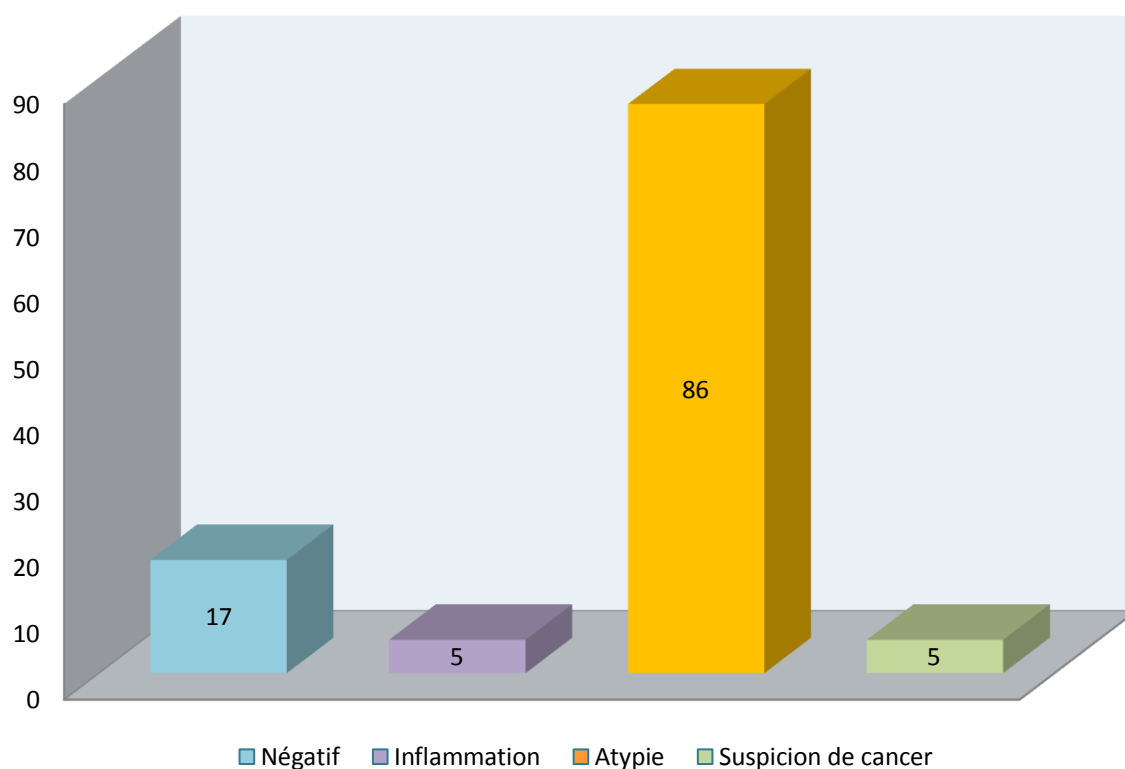
Presque toutes les femmes ont présentées une anomalie après application du Lugol soit 85% (96/113), donc le test était positif dans **10.4 %** des cas (96/917).

17 femmes soit 1.8%(17/917) ont présenté des zones iodo-négatives et 05femmes soit 0.5%(5/917) ont présenté une suspicion de cancer.

10.1.5. Résultats de la Colposcopie :

TABLEAU N°XI : Répartition des femmes selon les résultats colposcopiques.

| Colposcopie | Effectif | Fréquence |
|---|----------|-----------|
| Négatif | 17 | 15.04% |
| Inflammation | 5 | 4.4% |
| *Atypie (condylome, polype Changement à HPV) | 86 | 76.1% |
| Suspicion de cancer | 05 | 4.4% |
| Total | 113 | 100% |



Figure(82) : Représentation graphique des résultats colposcopiques.

Sur les 131 femmes orientées vers le service de gynécologie pour Colposcopie

- Seules 96 femmes ont bénéficié d'une colposcopie avec biopsie dirigée après les tests IVA-IVL.
- 17 femmes n'ont pas fait de biopsie car test au Lugol négatif.
- 18 femmes perdues de vue.

La fréquence globale des anomalies était de 10.4% soit près d'une femme sur 9 de l'échantillon (96/917).

96 femmes soit 85% (96/113) ont présenté des anomalies après le test IVL :

- 76.1% atypies.
- 4.4% inflammation.
- 4.4% suspicion de cancer.

10.1.6. La biopsie :

Parmi les 113 femmes vues en colposcopie, 96 ont bénéficié d'une biopsie dirigée soit 10.4% des femmes dépistées (96/917).

- Dans 04 cas (4.1%), la biopsie était de mauvaise qualité, non interprétable (faite de tissu nécrotique et/ou caillot de sang).
- Histologie normale = 00 cas.
- Dysplasie de bas grade = 20 cas soit 20.8%(20/96).
- Polype = 18 cas soit 18.7% (18/96).
- Lésions condylomateuses = 07 cas soit 7.2% (07/96)
- Cervicites chroniques = 51 cas soit 53.1% (51/96).
- Carcinome épidermoïde = 03 cas soit 3.1% (donc 02 faux négatifs).

La fréquence globale des anomalies histologiques était de **10%** (92/917).
et celle du cancer à **0.3%**(3/917).

Plus de la moitié des biopsies (55.5%) a été pratiquée chez les femmes âgées de 35 à 44 ans .

La tranche d'âge la plus touchée est celle de 35-44ans avec :

- ✓ 16 cas dysplasie de bas grade.
- 29 cas de cervicites chroniques.
- ✓ 01cas de cancer (âge patiente = 40ans).

Remarque : 02 cas de cancer âgées respectivement 54 et 70 ans.

TABLEAU N°XII : Répartition des femmes selon le résultat histologique.

| Histologie | Effectif | Fréquence |
|-------------------------|----------|-----------|
| Non interprétable | 04 | 4.1% |
| Dysplasie de bas grade | 13 | 13.5% |
| Polype | 18 | 18.7% |
| Lésions condylomateuses | 07 | 7.2% |
| Cervicite chronique | 51 | 53.1% |
| Carcinome épidermoïde | 03 | 3.1% |
| Total | 96 | 100% |

Sur 96 fragments de biopsie réalisés, le cancer épidermoïde a représenté 3.1% (3/96).

TABLEAU N° XIII : Répartition de la biopsie après frottis.

| Biopsie / Frottis | NI | BG | PP | Cd | CC | Kc | Total |
|-------------------|----|----|----|----|----|----|-------|
| ASCUS | 3 | 8 | 7 | 18 | 29 | / | 65 |
| HSIL | 1 | 1 | 4 | 3 | 17 | / | 26 |
| Cancer | | | | | 2 | 3 | 5 |
| Total | 4 | 9 | 11 | 21 | 48 | 3 | 96 |

Il ressort du tableau ci-dessus que :

- 65 frottis présentant des lésions de type ASCUS avaient bénéficié de biopsies avec les résultats suivants :
 - ✓ 03 cas non interprétable.
 - ✓ 08 cas de dysplasie de bas grade.
 - ✓ 07 cas de polype bénin.
 - ✓ 18 cas de lésions condylomateuses.
 - ✓ 29 cas de cervicites chroniques.
- 26 frottis présentant des lésions de type HSIL avaient bénéficié de biopsies avec les résultats suivants :
 - ✓ 01 cas non interprétable.
 - ✓ 01 cas de dysplasie de bas grade.
 - ✓ 04 cas de polype.
 - ✓ 03 cas de lésion condylomateuses.
 - ✓ 17 cas de cervicites chroniques.
- 05 frottis cancéreux ont bénéficiés de biopsie. La confirmation histologique est la suivante :
 - ✓ 03 cas de carcinome épidermoïde.
 - ✓ 02 cas de cervicites chroniques.

*NI : non interprétable.

*BG : dysplasie de bas grade.

*PP : Polype.

*CC : cervicite chronique.

*Kc : cancer.

*Cd : lésions condylomateuses.

Résumé de nos résultats

| Diagnostic | Frottis(%) | IVA/IVL(%) | Biopsie(%) |
|---------------|-------------|------------|------------|
| Normal | 340(37.07%) | 17(15.04%) | / |
| Inflammatoire | 446(48.6%) | / | / |
| Dysplasie | 131(14.2%) | 91(80.5%) | 78(81.2%) |
| Cancer | 5(0.5%) | 5(4.4%) | 3(3.1%) |
| Total | 917(100%) | 113(100%) | 96(100%) |

En trois ans :

- la cytologie a détecté 126 dysplasies et 05 cancers.
- la colposcopie a détectée 91 dysplasies et 05 cancers.
- L'histologie a détecté 74 dysplasies et 03 cancers épidermoïde.

C'est pour cette raison que le Pr SEKHRI suite à la citation du Pr MALINAS qui dit :

« La cytologie alerte, la colposcopie et le test de SCHILLER localisent et seule la biopsie à visée histopathologique confirme le cancer du col et en pose les indications thérapeutiques ».

et dans le cadre de cette étude tout a été fait pour obtenir une biopsie de la plupart des frottis du groupe ASCUS+.

Donc le diagnostic est porté par le trépied suivant :

- Frottis (cytologie) → dépiste.
- Colposcopie → localise.
- Biopsie (histologie) → diagnostique.

10.1.7. SENSIBILITÉ ET SPÉCIFICITÉ DU FCV :

TABLEAU N°XIV : Performance des FCV pour la classe ASCUS.

| | Histo+ | Histo- |
|--------------|----------------|---------------|
| Cyto+ | VP : 31 | FP : 8 |
| Cyto- | FN : 17 | VN : 7 |

VP : Vrais positifs (29 cervicites chroniques)

FN : Faux négatifs (03 non interprétable)

FP : Faux positifs (12 bas grade)

VN : Vrais négatifs (7 polype)

Résultats :

- Sensibilité = $VP/VP+FN = 64.5\%$.
- Spécificité = $VN/FP+VN = 46.6\%$.
- Valeur prédictive de test positif = $VP/VP+FP = 79.4\%$.
- Valeur prédictive de test négatif = $VN/FN+VN = 29.1\%$.
- Taux de faux positifs = **20.5%**.
- Taux de faux négatifs = **70.8%**.
- Efficacité (exactitude) = $VP+VN/VP+VN+FP+FN = 60.3\%$.

TABLEAU N°XV : Performance des FCV pour la classe HSIL.

| | Histo + | Histo - |
|--------|---------|---------|
| Cyto + | VP : 61 | FP : 13 |
| Cyto - | FN : 17 | VN : 18 |

VP : Vrais positifs (20 cervicites chroniques)

FN : Faux négatifs (01 non interprétable)

FP : Faux positifs (08 bas grade)

VN : Vrais négatifs (11 polype)

Résultats :

- Sensibilité = $VP/VP+FN = 78.2\%$.
- Spécificité = $VN/FP+VN = 58.0\%$.
- Valeur prédictive de test positif = $VP/VP+FP = 82.4\%$.
- Valeur prédictive de test négatif = $VN/FN+VN = 51.4\%$.
- Taux de faux positifs = 17.5% .
- Taux de faux négatifs = 48.5% .
- Efficacité (exactitude) = $VP+VN/VP+VN+FP+FN = 72.2\%$.

10.2. Etude des facteurs de risque :

Pour l'étude des facteurs de risque, nous allons comparer les femmes porteuses de lésions précancéreuse et cancéreuse (groupe ASCUS+) à celles qui n'en présentaient pas (groupe NORMAL+) pour mieux définir certains facteurs.

10.2.1. D'un point de vue sociodémographique :

10.2.1.1. L'âge :

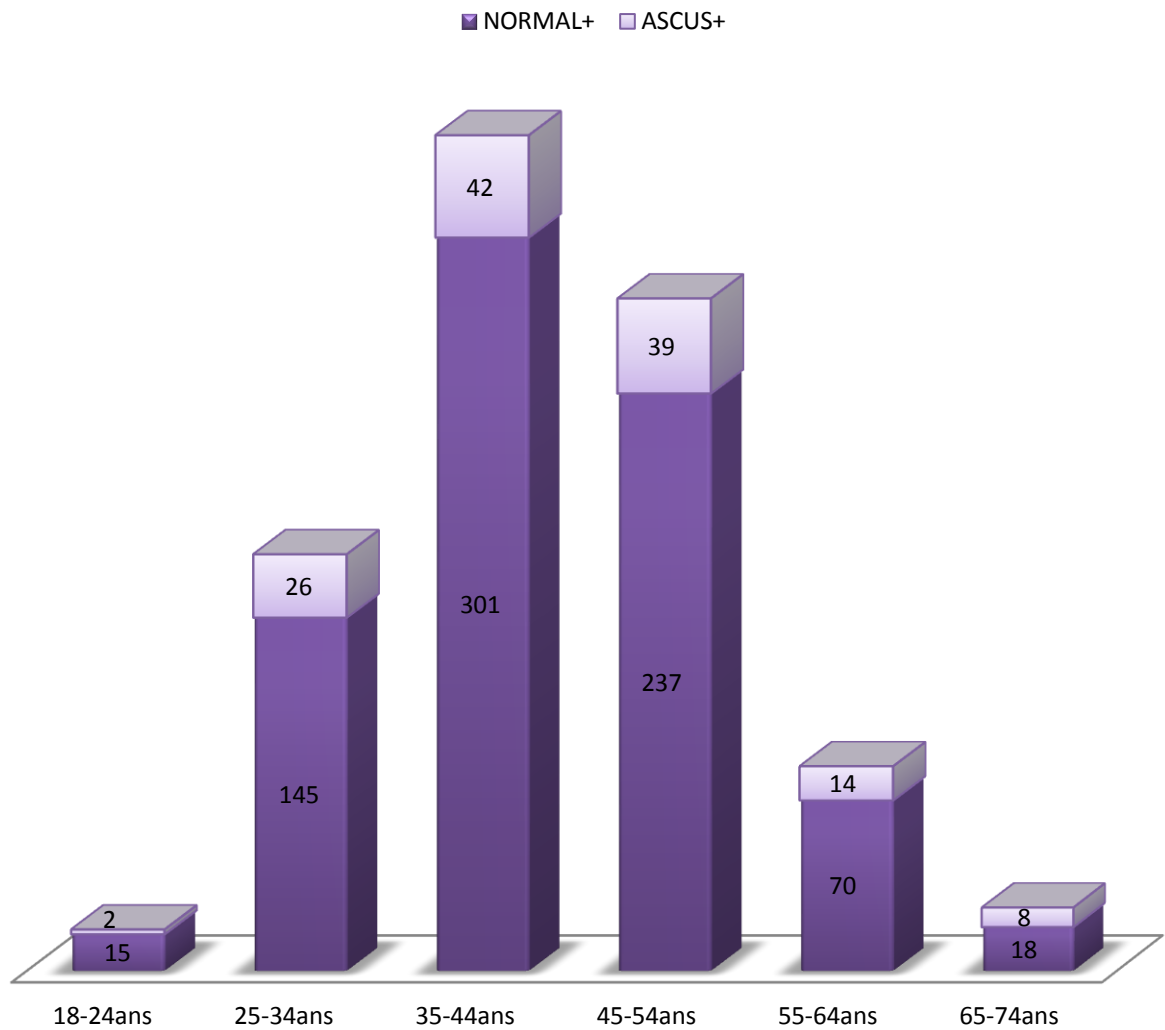
TABLEAU N°XVI : Répartition des femmes selon la tranche d'âge et le diagnostic cytologique.

| Diagnostic \ Age | NORMAL+ | ASCUS+ | Total |
|------------------|---------|-----------|-------|
| 18-24 | 15 | 2 | 17 |
| 25-34 | 145 | 26 | 171 |
| 35-44 | 301 | 52 | 353 |
| 45-54 | 237 | 29 | 266 |
| 55-64 | 70 | 14 | 84 |
| 65-74 | 18 | 08 | 26 |
| Total | 786 | 131 | 917 |

*Normal+ : Normal, LSIL.

*ASCUS+ : ASCUS, HSIL, Carcinome.

Dépistage des lésions HPV pour prévenir le cancer du col de l'utérus à propos de 1000 cas



Figure(83) : Répartition des femmes selon la tranche d'âge et le diagnostic cytologique.

L'apparition du groupe ASCUS+, était significativement liée à la tranche d'âge 35-44 ans avec $X^2 = 4.13$, $P = 0.20$, $DDL = 4$.

10.2.1.2. La profession :

Tableau N°XVII : Répartition des femmes selon la profession et le diagnostic cytologique.

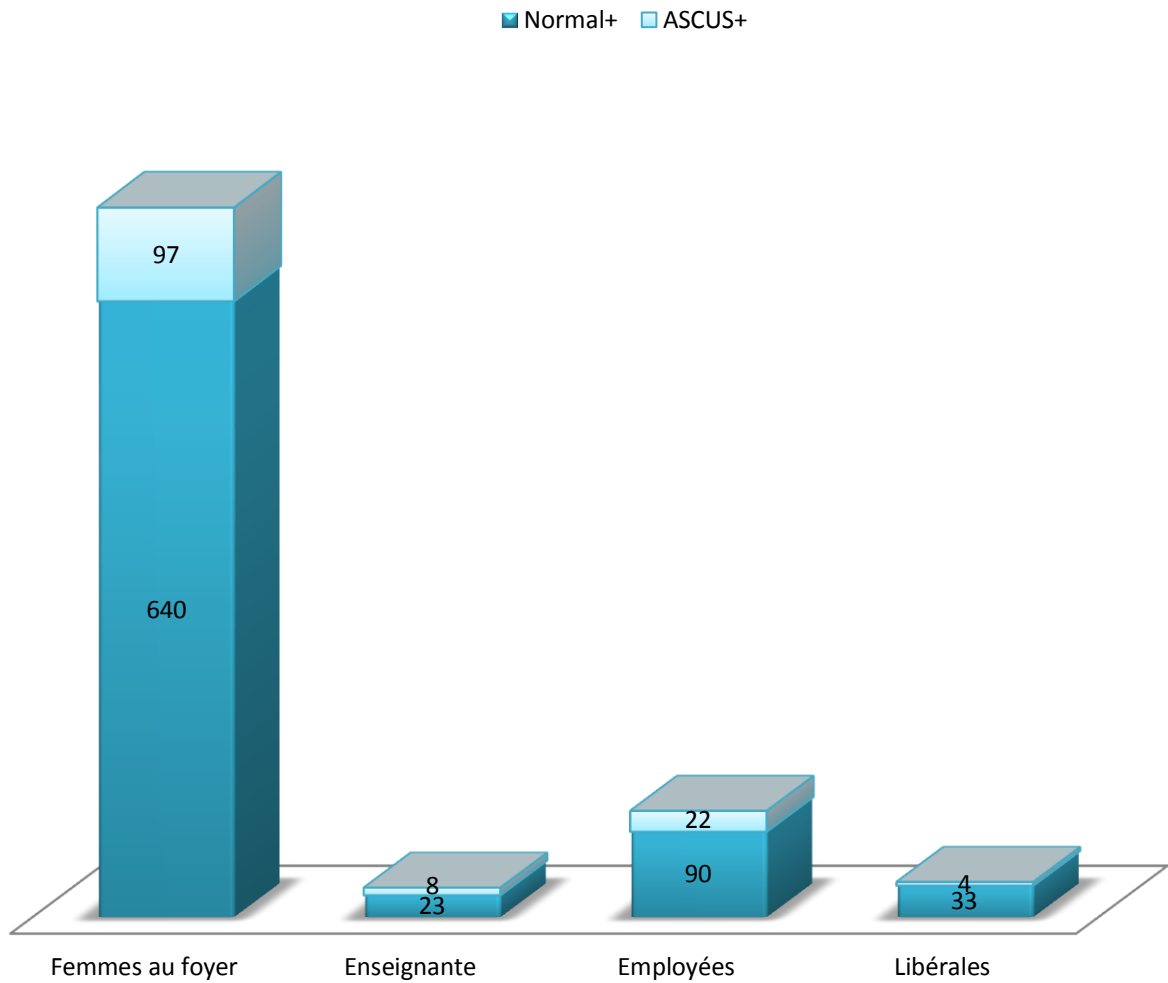
| Diagnostic | NORMAL+ | ASCUS+ | TOTAL |
|-----------------|---------|-----------|-------------|
| Profession | | | |
| Femmes au foyer | 640 | 97 | 737 (80.3%) |
| Enseignante | 23 | 08 | 31 (3.3%) |
| Employée | 90 | 22 | 112 (12.2%) |
| Libérales | 33 | 04 | 37 (4.03%) |
| Total | 786 | 131 | 917 (100%) |

Les femmes au foyer sont les plus nombreuses soit 80.3 %, suivies des employées (12.2 %) et des libérales (4.03%).

*Normal+ : Normal, LSIL.

*ASCUS+ : ASCUS, HSIL, Carcinome

La profession



Figure(84) : Répartition des femmes selon la profession et le diagnostic cytologique.

L'apparition du groupe ASCUS+, était significativement liée à la Profession (femmes au foyer) avec $X^2=7.11$, $P= 0.30$, $DDL=3$.

10.2.1.3. Multiplicité des partenaires :

C'est une notion difficile à préciser et taboue dans notre contexte, elle n'a été retrouvée que chez 06 malades du groupe ASCUS+ soit 4.5%. Il s'agit de malades ayant été mariées à deux reprises.

10.2.2. D'un point de vue gynécologique :

10.2.2.1. L'examen du col :

Cet examen a été effectué chez toutes les femmes.

Le col était d'aspect pathologique dans 577 cas (rouge, oedématié, saignant au contact...) soit 63% (577/917).

10.2.2.2. L'âge des ménarches :

Tableau N°XVIII : Répartition des femmes selon l'âge des ménarches et le diagnostic cytologique.

| Cytologie | NORMAL+ | ASCUS+ | Total |
|-------------------|---------|--------|-------|
| Age des Menarches | | | |
| < 14 ans | 472 | 57 | 549 |
| > 14 ans | 209 | 53 | 242 |
| Non précisé | 105 | 21 | 126 |
| Total | 786 | 131 | 917 |

Il a été mentionné chez 791 malades soit 86.2% (791/917) dont 549 malades ont eu leur ménarches avant l'âge de 14 ans soit 59.8% (549/917).

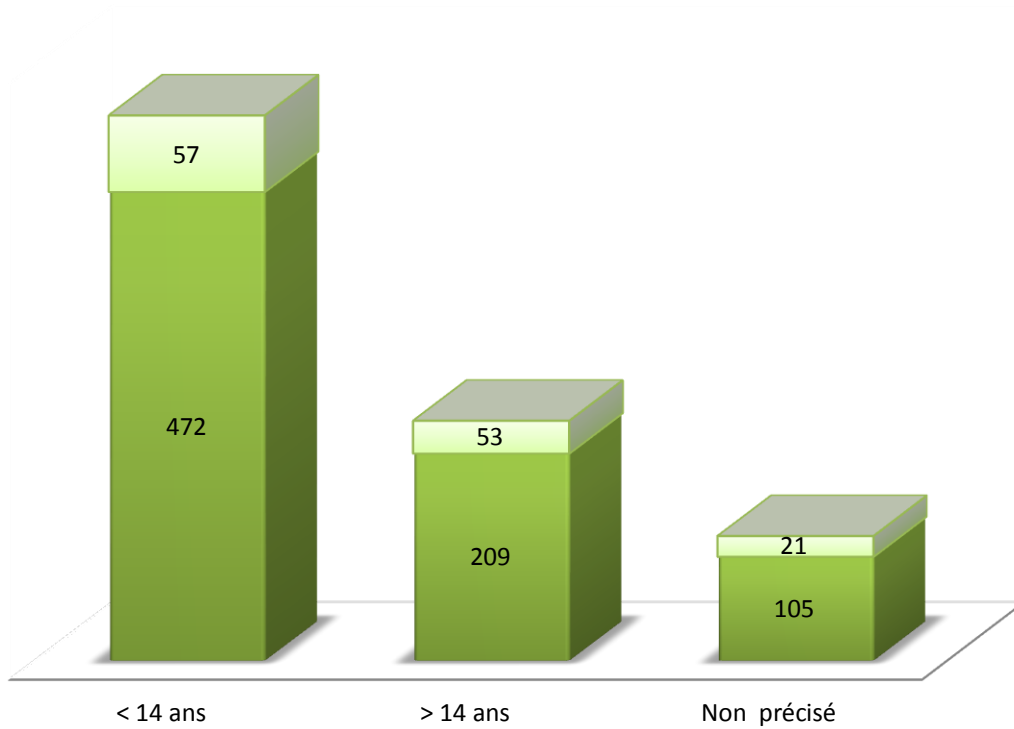
Dans le groupe ASCUS+, 57 femmes ont eu leurs premières règles avant l'âge de 14 ans soit 43.5% (57/131).

*Normal+ : Normal, LSIL.

*ASCUS+ : ASCUS, HSIL, Carcinome

Les ménarches

■ Normal+ ■ ASCUS+



Figure(85): Répartition des femmes selon l'âge des ménarches et le diagnostic cytologique.

L'apparition du groupe ASCUS+, n'était pas significativement liée à l'âge des premières règles avec $X^2=0.69$, $P=0.50$, $DDL=2$.

10.2.2.3. Age du début de l'activité sexuelle :

TABLEAU N°XIX : Répartition des femmes selon l'âge du mariage et le diagnostic cytologique.

| Age du mariage \ Cytologie | NORMAL+ | ASCUS+ | Total |
|----------------------------|------------|------------|------------|
| < 20 | 136 | 34 | 170 |
| 20-30 | 425 | 82 | 507 |
| > 30 | 133 | 08 | 141 |
| Non précisé | 92 | 07 | 99 |
| Total | 786 | 131 | 917 |

L'âge du début de l'activité sexuelle est compris entre 15 et 40 ans avec une moyenne d'âge de 21.4 ± 5.12 .

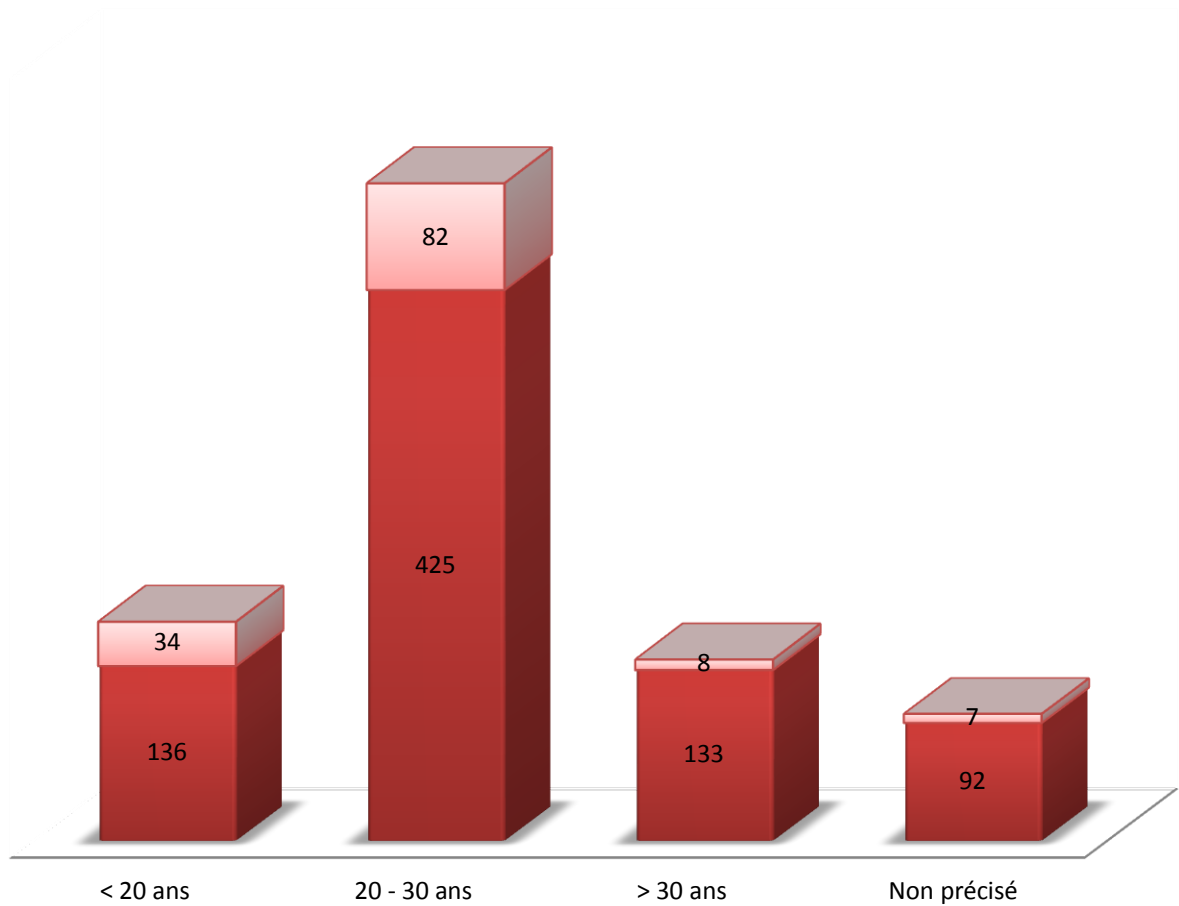
Près d'une femme sur 5 soit 18.5% a eu ses premiers rapports sexuels avant l'âge de 20 ans et 55.8% entre 20-30 ans.

*Normal+ : Normal, LSIL.

*ASCUS+ : ASCUS, HSIL, Carcinome

L'age du mariage

■ Normal+ ■ ASCUS+



Figure(86): Répartition des femmes selon l'âge du mariage et le diagnostic cytologique.

L'apparition du groupe ASCUS+, était significativement associée à l'âge du mariage avec $X^2=18.75$, $P=0.30$, $DDL=3$.

10.2.2.4. La parité :

TABLEAU N°XX : Répartition des femmes selon le nombre d'enfants et le diagnostic cytologique.

| Cytologie Parité | NORMAL+ | ASCUS+ | Total |
|---------------------|---------|--------|-------|
| nullipare | 69 | 14 | 83 |
| <4 | 311 | 49 | 360 |
| >4 | 406 | 68 | 474 |
| Total | 786 | 131 | 917 |

Les femmes dépistées avaient une parité comprise entre 0 et 15 enfants.

La parité moyenne était de 4 enfants, près d'une femme sur 9 soit 9.05% était nullipare ; les multipares représentaient 51.6% soit 474 malades.

Les multipares ont constituées 52% chez le groupe ASCUS+ soit

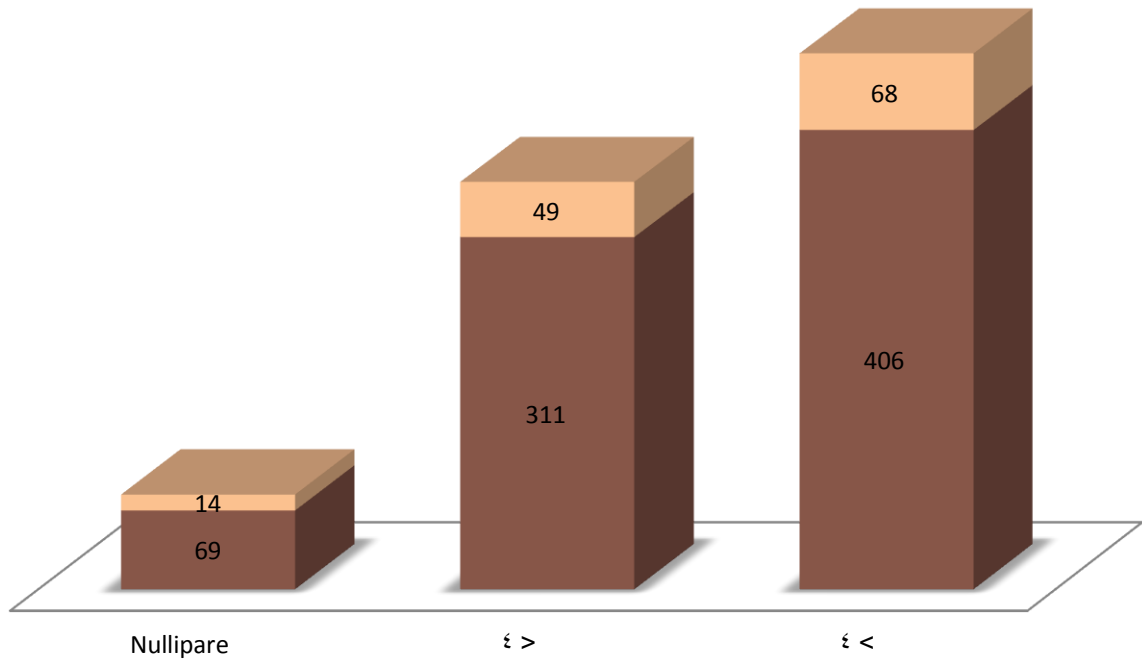
68 malades et 51.6% chez le groupe NORMAL+ soit 406 malades.

*Normal+ : Normal, LSIL.

*ASCUS+ : ASCUS, HSIL, Carcinome

La parité

■ Normal+ ■ ASCUS+



Figure(87): Répartition des femmes selon le nombre d'enfants et le diagnostic cytologique.

L'apparition du groupe ASCUS+, était significativement liée à la parité avec $X^2 = 2.58$, $P = 0.50$, $DDL = 2$.

10.2.2.5. Fausse couche :

245 femmes sur 917 avaient un antécédent de fausse couche soit 26,71%, dont 64 femmes du groupe ASCUS+ avaient au moins un antécédent de fausse couche soit 48,8% (64/917).

Le nombre des fausses couches a varié entre 1 et 8 avec une moyenne d'environ 2.

TABLEAU N°XXI : Répartition des femmes selon le nombre d'avortement et le diagnostic cytologique.

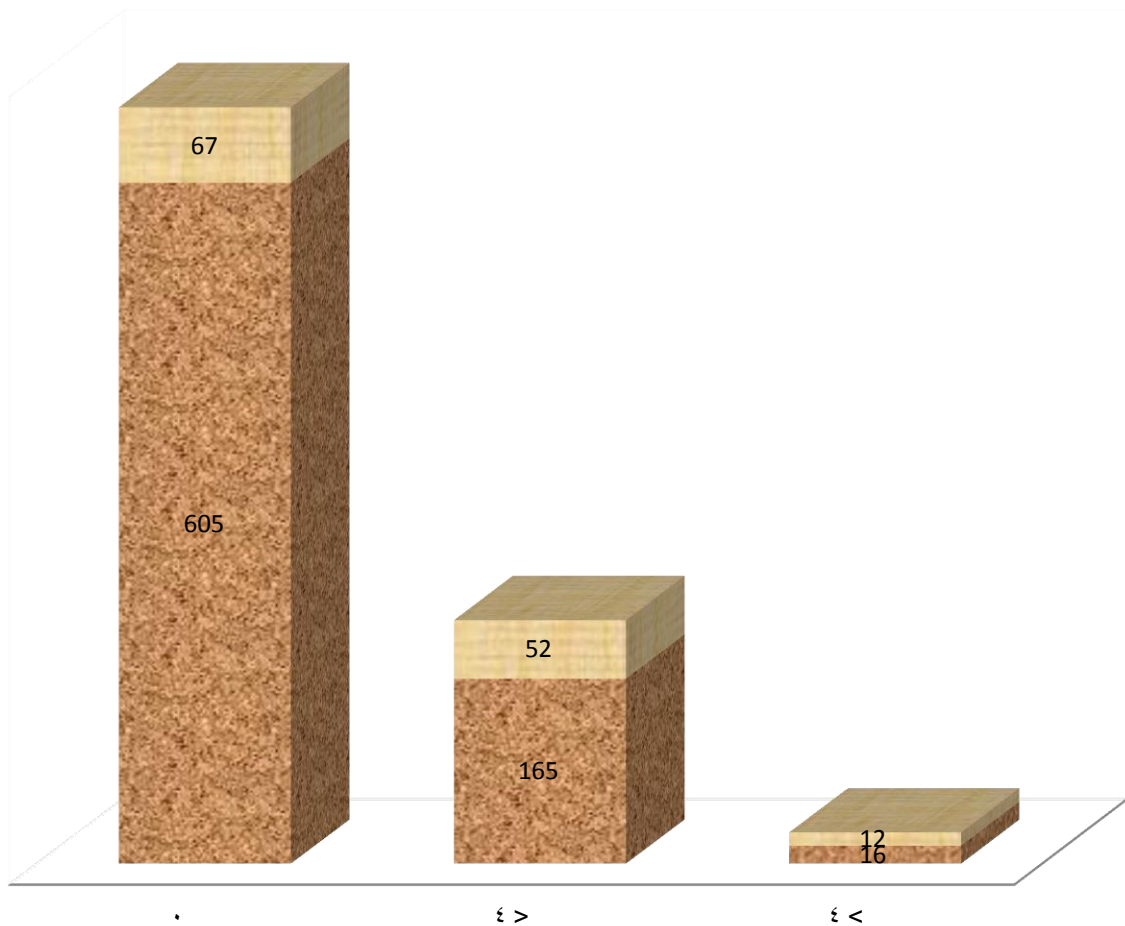
| Cytologie Nombre D'avortement | NORMAL+ | ASCUS+ | Total |
|-------------------------------------|---------|--------|-------|
| 00 | 605 | 67 | 672 |
| <4 | 165 | 52 | 217 |
| >4 | 16 | 12 | 28 |
| Total | 786 | 131 | 917 |

*Normal+ : Normal, LSIL.

*ASCUS+ : ASCUS, HSIL, Carcinome

l'avortement

Normal+ ASCUS+



Figure(88) : Répartition des femmes selon le nombre d'avortement et le diagnostic cytologique.

L'apparition du groupe ASCUS+, n'était pas significativement liée au nombre d'avortement avec $X^2=0.48$, $P=0,50$, $DDL=2$.

1.2.2.6. La ménopause :

TABLEAU N° XXII: Répartition des femmes selon la ménopause et le diagnostic cytologique.

| Ménopause Cytologie | Non ménopausées | Ménopausées | Total |
|------------------------|--------------------|-------------|-------|
| Normal+ | 598 | 188 | 786 |
| ASCUS+ | 96 | 35 | 131 |
| Total | 694 | 223 | 917 |

On note que 694 femmes n'étaient pas encore ménopausées soit 75.6% avec une proportion des femmes ménopausées qui était de 24.3% (223/917).

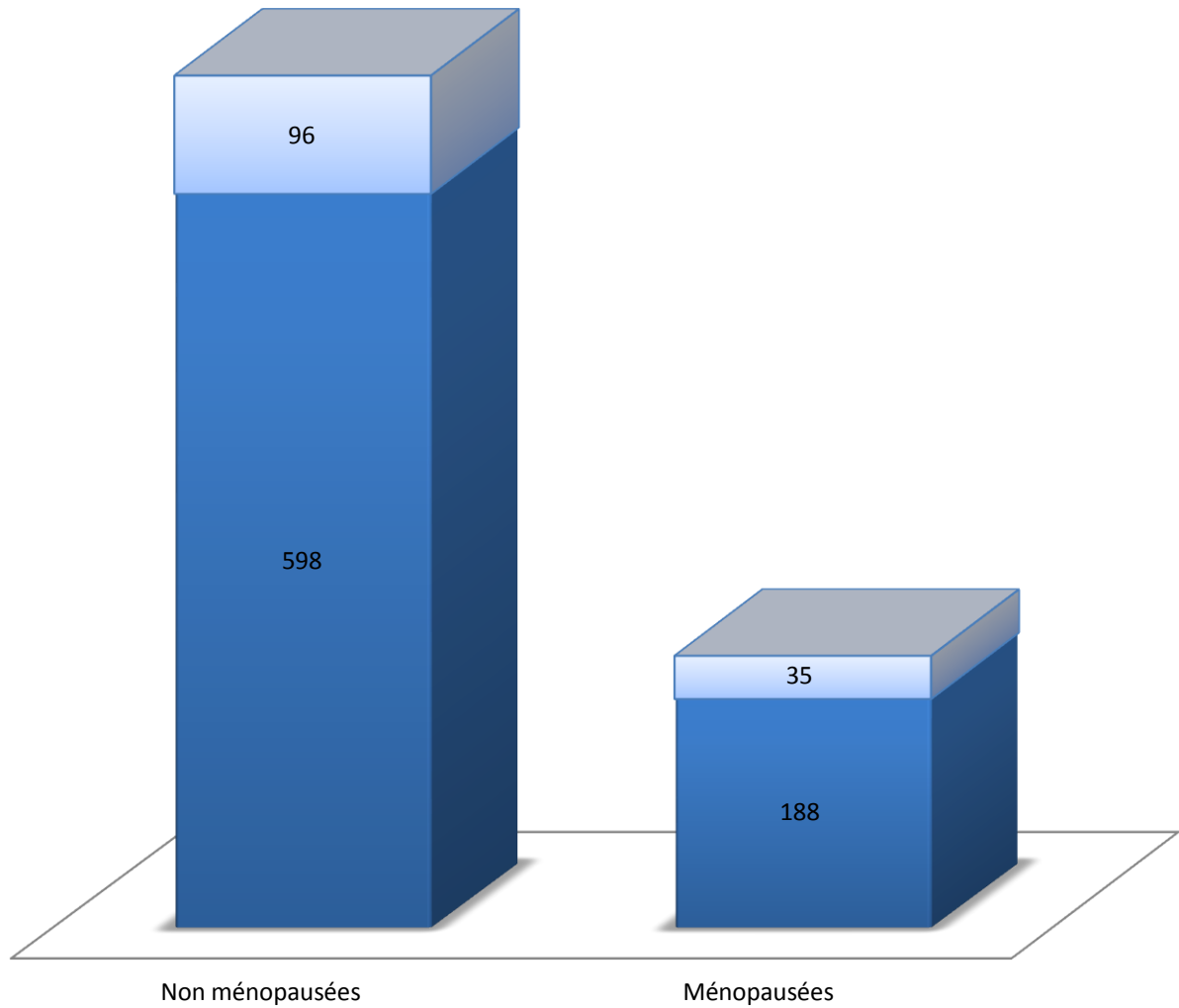
L'âge moyen des femmes ménopausées était de 54 ans (45-56).

*Normal+ : Normal, LSIL.

*ASCUS+ : ASCUS, HSIL, Carcinome

La ménopause

■ Normal+ ■ ASCUS+



Figure(89): Répartition des femmes selon la ménopause et le diagnostic cytologique.

L'apparition du groupe ASCUS+ n'était pas significativement liée à la ménopause avec $X^2=0.47$, $P=0.90$, $DDL=1$.

10.2.2.7. Les méthodes contraceptives :

TABLEAU N°XXIII : Répartition des femmes selon les méthodes contraceptives et le diagnostic cytologique.

| Contraception Cytologie | NORMAL+ | ASCUS+ | Total |
|----------------------------|---------|-----------|-------|
| OPC | 367 | 84 | 451 |
| DIU | 95 | 12 | 107 |
| Aucun | 324 | 35 | 359 |
| Total | 786 | 131 | 917 |

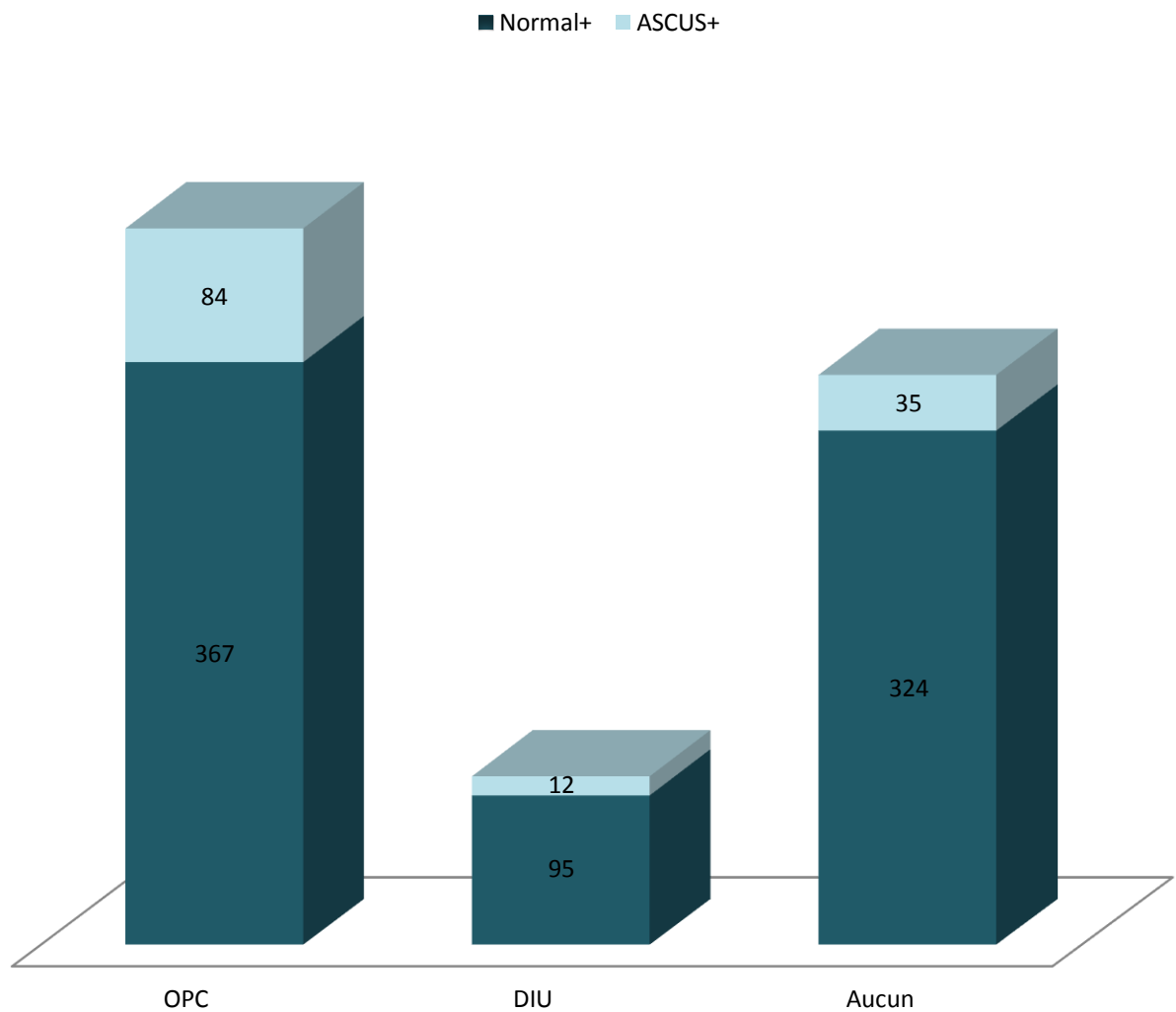
Presque la moitié des femmes soit 49.1% (451/917) a utilisé une contraception orale pendant une durée plus au moins longue allant d'un à neuf ans avec une moyenne de 4 ans .Le dispositif intra-utérin a été utilisé chez 107 malades soit 11.6%(17/917), alors que 359 malades soit 39.1% n'ont été sous aucune contraception.

Dans le groupe ASCUS+, 84 malades étaient sous contraception orale soit 64.1% (84/131).

*Normal+ : Normal, LSIL.

*ASCUS+ : ASCUS, HSIL, Carcinome.

La contraception



Figure(90): Répartition des femmes selon les méthodes contraceptives et le diagnostic cytotologique.

L'apparition du groupe ASCUS+, était significativement liée à la méthode contraceptive avec $X^2=13.79$, $P=0.50$, $DDL=2$.

10.2.2.8. Les antécédents d'infection :

TABLEAU N°XXIV : Répartition des femmes selon les antécédents d'infections génitales et le diagnostic cytologique.

| Cytologie Infection | NORMAL+ | ASCUS+ | Total |
|------------------------|---------|--------|-------|
| Oui | 622 | 93 | 715 |
| Non | 164 | 38 | 202 |
| Total | 786 | 131 | 917 |

L'antécédent d'infections génitales à répétition a été retrouvé chez 715

Femmes soit 77.9% dont la grande majorité était mal suivie et mal traitée.

Cet antécédent était absent chez 202 femmes soit 22.02%.

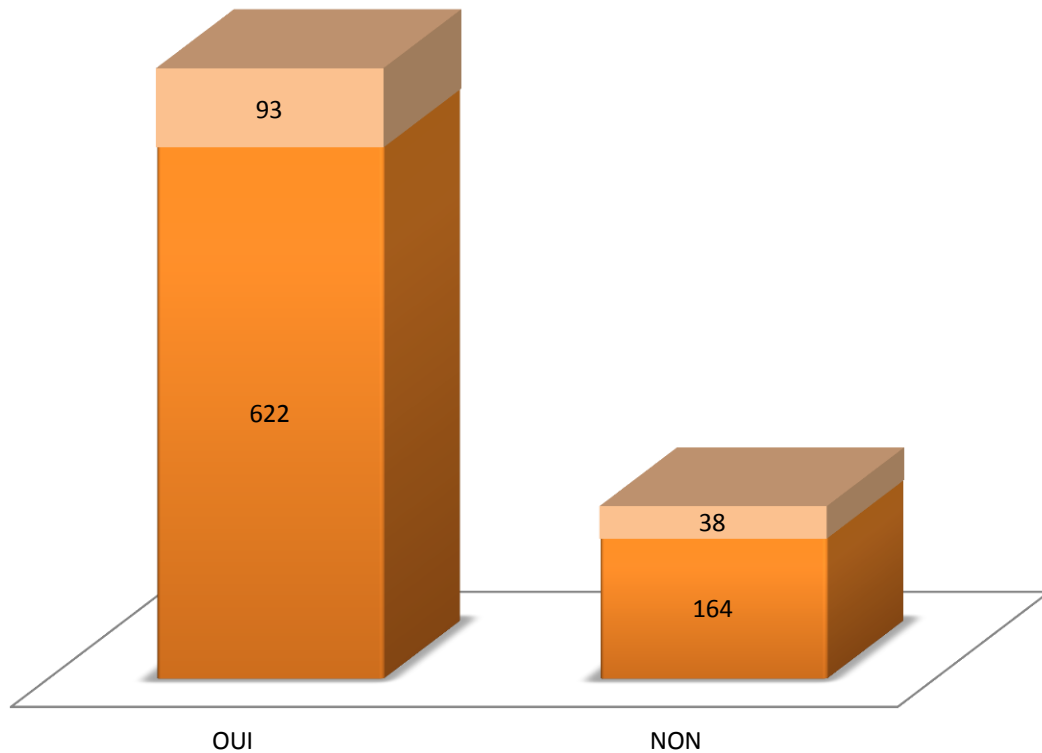
Dans le groupe ASCUS+, 93 femmes présentaient des antécédents d'infections génitales soit 70.9%(93/917).

*Normal+ : Normal, LSIL.

*ASCUS+ : ASCUS, HSIL, Carcinome

L'infection

■ Normal+ ■ ASCUS+



Figure(91) : Répartition des femmes selon les antécédents d'infections génitales et le diagnostic cytologique.

L'apparition du groupe ASCUS+ était significativement liée aux antécédents d'infections génitales avec $X^2=4.33$, $P=0.90$, $DDL=1$.

10.2.3. Les autres facteurs de risque :

10.2.3.1. Tabagisme :

Cette notion n'a été retrouvée chez aucunes de nos femmes.

10.2.3.2. Le statut immunitaire :

TABLEAU N°XXV: Répartition des femmes selon l'immunodépression et le diagnostic cytologique.

| Cytologie \ Maladie | NORMAL+ | ASCUS+ | Total |
|---------------------|---------|-----------|-------|
| Diabète | 4 | 13 | 17 |
| HTA | 5 | 7 | 12 |
| Autres* | 0 | 3 | 3 |
| Total | 9 | 23 | 32 |

Autres* : Anémie, Tuberculose ganglionnaire....etc.

Dans le groupe ASCUS+, 23 malades présentaient des maladies

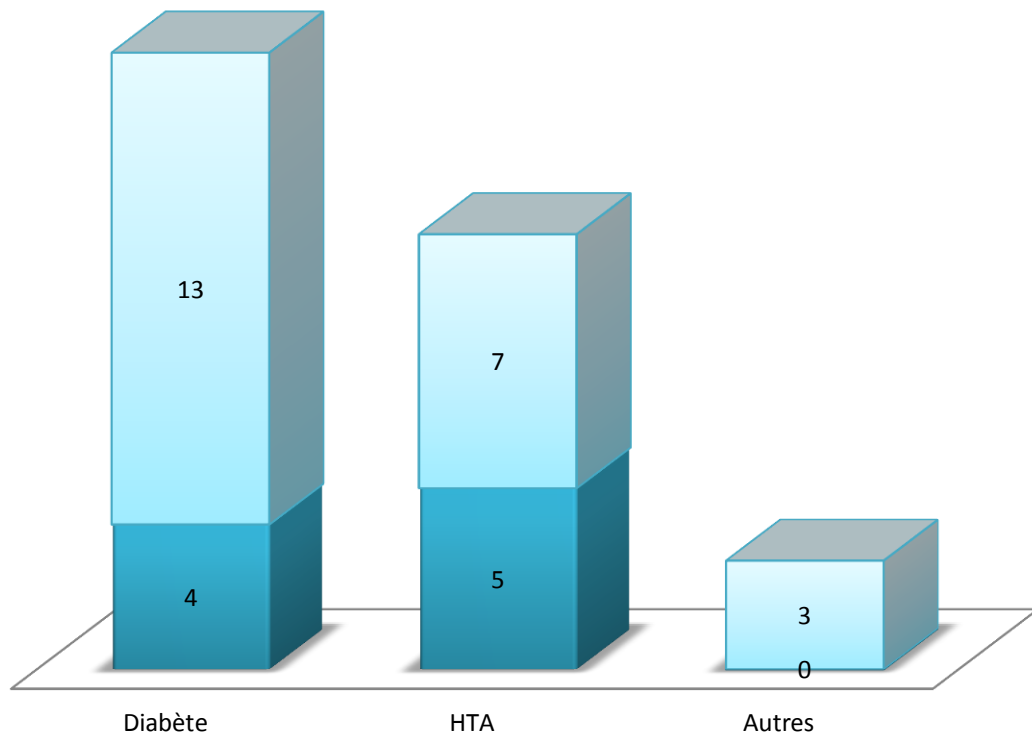
Chroniques soit 17.55%(23/131), avec 02 cas d'anémie et 01 cas de tuberculose ganglionnaire.

*Normal+ : Normal, LSIL.

*ASCUS+ : ASCUS, HSIL, Carcinome.

L'immunité

■ Normal+ ■ ASCUS+



Figure(92) : Répartition des femmes selon l'immunodépression et le diagnostic cytologique.

L'apparition du groupe ASCUS+, était significativement liée a l'immunodépression avec $X^2=4.33$, $P=0.90$, $DDL=1$.

CHAPITRE 11

DISCUSSION

&

COMMENTAIRE

11. DISCUSSION :

11.1. Introduction :

Le cancer du col de l'utérus est un important problème de santé publique, c'est le deuxième cancer de la femme dans le monde et en Algérie, et constitue la cause majeure de décès dans les pays en voie de développement. **(199)**

L'intérêt du dépistage systématique par le FCV consiste en la recherche de lésions précancéreuses, la découverte de ces dernières permettra de traiter précocement ce cancer aux stades pré invasifs. **(128)**

Il faut souligner que dans les pays où le dépistage du cancer du col utérin est établi et bien organisé depuis longtemps, son efficacité ne se traduit pas uniquement par une incidence de morbidité réduite, mais également par le diagnostic à des stades précoces. **(111,77)**

Notre travail est une étude rétrospective ayant pour but d'évaluer l'intérêt des FCV dans le dépistage des lésions HPV et les facteurs de risque pour prévenir le cancer du col de l'utérus et ceci à travers l'expérience du laboratoire d'Histologie-Cytologie du CHU de Constantine.

Cette étude rétrospective a été réalisée durant 03 ans sur un échantillon de 917 femmes qui ont été examinées entre Janvier 2009 à Décembre 2011.

Nous avons ainsi colligé 131 cas parmi lesquels, 113 femmes ont bénéficiées du test IVA-IVL, dont 96 biopsies dirigées après colposcopie.

Au cours de notre travail nous avons rencontré quelques difficultés relatives au fait que :

- **Le prélèvement mal effectué (48 cas)** constitue un handicap sérieux dans le dépistage de ce cancer ; c'est un impact négatif d'où la nécessité d'un contrôle de qualité dans tous les programmes de dépistage.
- **certaines informations** manquaient sur le questionnaire de la fiche d'enquête, surtout pour les malades adressées par les secteurs sanitaires et les privés.
- **certaines femmes étaient perdues de vue (18 cas)** dont le FCV étaient positif (ASCUS +). Cet aspect est préoccupant dans notre étude, et il pourrait s'expliquer :

- ✓ Soit par le refus de la femme à se soumettre à un nouvel examen pour différentes raisons : peur de la vérité, pessimisme à l'égard de la thérapeutique ou scepticisme par ignorance du problème.
- ✓ Soit par l'attitude négative de l'entourage de la femme ou quelque fois du médecin traitant devant la découverte d'une lésion suspecte. Ceci impose la nécessité d'éduquer le public et le corps médical.

11.2. La réalisation :

De Janvier 2009 à Décembre 2011, il a été examiné 917 frottis cervico-vaginaux soit 14.1% sur un total de 6461 examens (cytoponction, spermogramme) réalisés au niveau du laboratoire d'Histologie-Cytologie du CHU de Constantine.

Ce taux apparaît faible et s'explique par le fait que la pratique du FCV n'est pas courante à Constantine, la faible sensibilisation des populations à l'intérêt de cet examen est également une autre raison.

Il apparaît donc nécessaire de mener une politique de sensibilisation près des femmes qui doivent être éduquées lors des consultations de médecine générale et même par les canaux d'information (radio, spots publicitaires et les journées de vulgarisation).

11.3. La provenance :

La majorité des prélèvements soit 711 FCV, ayant été effectués par la sage femme au niveau du laboratoire d'Histologie-Cytologie du C.H.U de Constantine, contre 206 FCV outre que le service d'histologie (SS, gynécologues).

La ville de Constantine prédomine avec 857 femmes suivies par la ville d'Illizi avec 25 femmes.

Ce fait peut s'expliquer par la raison suivante : l'accès facile pour les habitantes de la ville de Constantine qui fournissent à elles seules 93.4% de notre échantillon.

11.4. Les caractéristiques de la population étudiée :

11.4.1 L'âge et le motif de consultation :

L'âge des femmes s'est échelonné entre 18 et 74 ans. Nos résultats se rapprochent de ceux de **Megevand et al .1996 (114)** en Afrique du sud qui étaient de 20 à 79 ans.

La moyenne d'âge de notre étude était de 37.56 ± 9.33 ans avec des extrêmes allant de 18 à 74 ans. **LANKOANDE ET AL .2000 (98)** au Burkina Faso, tout comme **Mrani et coll.2002 (121)** au Maroc ont trouvé respectivement une moyenne d'âge de 48 ± 3.7 ans et 48.40 ans. Ces valeurs sont beaucoup plus élevées que la notre.

Dépistage des lésions HPV pour prévenir le cancer du col de l'utérus à propos de 1000 cas

Pour la majorité des femmes étudiées l'âge s'est situé entre 24 et 55 ans avec un maximum de fréquence entre 35 - 44 ans soit 34.7% de l'effectif total.

Dans une étude récente **KONATE S. 2006 (96)** a trouvé la même tranche d'âge 35-44 ans (47.8%) ; L'étude burkinabaise a trouvé la même tranche d'âge avec 49%.

En effet, cette classe d'âge renferme des femmes en pleine activité génitale. Ce sont pour la plupart des femmes jeunes qui se soucient de leur santé et donc elles se présentent, le plus souvent, dès le moindre signe d'alerte, à la consultation.

Ces motifs ont été essentiellement de trois ordres: la contraception, les MST ou IST et enfin l'infertilité ou la stérilité conjugale.

Les médecins leur font alors effectuer un frottis cervico-vaginal soit pour un diagnostic, soit pour un suivi, ou un contrôle.

Nous avons constaté, par ailleurs, un faible pourcentage des tests effectués chez les femmes âgées, Peu de frottis se font après la ménopause (4.6%) parce que les femmes âgées ne consultent pas.

Aussi le faible pourcentage (1.6 %) des FCV chez les femmes de moins de 20 ans, en effet la preuve d'un effet plus faible du dépistage avant l'âge de 30 ans a été suggéré par une étude au Royaume-Uni **Sasieni et al. 2003 (156)**. Le traitement de femmes jeunes par conisation peut compromettre les résultats d'une future grossesse **Kyrgiou et al. 2006 (97)**.

Dans notre étude 42 frottis sur 131 soit 32.06% des femmes ayant une lésion de haut grade ASCUS +, ont un âge compris entre 35 et 44 ans.

Ces chiffres sont supérieurs à ceux de **BAYO S. 2002 (8)**, qui trouve dans son étude 25.6% de cas ASCUS+ dans la tranche d'âge 38-45 ans. Il ressort d'une étude réalisé par **Tebu et al. 2005 (185)** que les lésions ont été retrouvées chez les femmes de moins de 40ans.

Une lente résurgence du cancer du col surtout chez les femmes de moins de 50 ans a été constatée dans la dernière décade **(68)**.

L'âge choisi pour débiter le dépistage est donc un paramètre essentiel du programme de dépistage de masse. Il conditionne l'utilisation optimale de ressources.

Toutes les études s'accordent sur le fait que la baisse de l'incidence du cancer du col se voit lorsqu' on débute le dépistage précocement. **(111, 77,108)**

Dans notre série, les lésions précancéreuses sont observées à tout âge. Un pic de fréquence a été noté dans la tranche d'âge de 35 à 44 ans. A BANGUI cet âge moyen est de 43.5ans **(92)**. En effet, la tranche d'âge de 35 à 44 ans représente le tiers de notre échantillon 34.7%.

Selon certains auteurs, le cancer en Afrique apparaît à un âge relativement bas par rapport à l'occident d'où l'intérêt d'un dépistage à un âge plus précoce **(68)**.

Remarquons que la moyenne d'âge trouvée dans notre étude est inférieure à celle

trouvée par **OUEDRAOGO** au Burkina Faso qui a trouvé une moyenne d'âge de 48ans (134).

11.4.2. La profession :

Dans notre étude, les ménagères dominent avec un effectif de 737 frottis soit une proportion de 80.3%, suivies des employées et de la profession libérale avec respectivement 12.2% et 4.03%.

SISSOKO S. (175) à Bamako trouve presque le même profil épidémiologique femmes ménagères 76.7%.

Une association entre le statut social bas et le risque de cancer du col utérin a été aussi Observée dans une étude réalisée par **Chaouki et al. 1998 (32)** au Maroc qui a montré une très forte association négative d'un statut social, le revenu familial et le niveau de scolarité.

Il faut remarquer que le niveau socio-économique conditionne l'accès aux soins de qualité, à une hygiène génitale décente mais aussi et surtout à l'information dont le rôle est primordial en matière de prévention.

Ces femmes, d'un niveau socio économique faible, ont une connaissance limitée des problèmes de santé et des comportements préventifs, elles sont plus vulnérables aux maladies y compris celles que l'on peut prévenir comme le cancer du col de l'utérus.

11.5. Fréquence des anomalies :

11.5.1. La cytologie :

➤ Frottis normal :

Les résultats cytologiques des 917 FCV ont montré qu'il y avait 37.07 % de frottis normaux de l'ensemble des frottis.

Ce taux inférieur à 40 % a été retrouvé dans d'autres études africaines notamment celles de **CHABAUD (33)** 34.4 %, **KAMENI (97)**, **ALIPIO (2)** 25.33 %. Contrairement aux pays développés où des taux largement supérieurs ont été retrouvés comme en témoignent les études de **BJORGE (14)** 88.6 % et **BAVIN (7)** 88.5 %.

Cette discordance rend compte de la qualité de la situation sanitaire des femmes en pays développés par rapport à celles des nôtres en pays sous- développés.

A savoir le manque de couverture sanitaire adéquat (absence de dépistage) et le portage chronique d'infections et d'inflammations non traitées ou mal traitées qui fragilisent la muqueuse cervico-vaginale facilitant ainsi la pénétration des HPV dans les couches basales et intermédiaires des épithéliums malpighiens.

➤ Frottis pathologique :

Les résultats du frottis montrent : 37.07% (340/917) de frottis normaux

48.6% (446/917) de frottis LSIL ; 10.9%(100/917) de frottis ASCUS,

2.8% (26/917) de frottis HSIL ; 0.5% (5/917) de cancers.

Le nombre de frottis présentant des anomalies dans l'ensemble des frottis effectués dans notre étude est de 7.7% avec 2.1% de lésions de bas grade, 5.5% de lésions de haut grade et 0.3% de cancers.

NKEGOUN. B et al (94) ont trouvé dans les villes de YAOUNDE et DOUALA que sur un total de 13.524 frottis interprétables entre Janvier 1994 et Décembre1998 ; 946 cas soit 7%, ont montré des lésions précancéreuses et que 70% de celles-ci étaient de haut grade et 30% de bas grade.

Ben Aissa R. et al (10) ont trouvé un taux de frottis pathologique de 1.9% parmi 17.173 frottis cervicaux lus au Centre National de Recherche en Santé de la Reproduction. Cette étude effectuée du 1er mai 1993 au 30 avril 1998 en Tunisie montre 0.8% de lésions de bas grade et 0.7% de lésions de haut grade. 7% est plus proche de nos résultats que 1.9% en Tunisie.

Ainsi, ce constat est particulièrement grave car cela signifie que la majorité des femmes de notre échantillon 63% (577/917) présentent un col utérin exposé aux cofacteurs de la carcinogenèse sinon un col utérin complètement engagé dans la filière de la carcinogenèse.

11.5.2. Après application d'acide acétique :

Dans notre série l'IVA a permis de détecter 10.7% des anomalies de type dysplasique et tumorale.

Ce taux est superposable à ceux de **KAMATE B. (93)** et **SANKARANARAYA (157)** qui sont respectivement de 10% et 11.2%, mais il est fortement inférieur à ceux de **MILLOGO (122)** 21.3% et **CRONJE et AI (39)** 17%.

Les variations observées entre ces résultats s'expliqueraient par l'hétérogénéité des populations d'études en ce qui concerne la tranche d'âge de dépistage, mais aussi par l'utilisation des moyens matériels (concentration d'acide acétique, l'intensité et la puissance de la lumière illuminant le col) et l'expérience des intervenants.

11.5.3. Après application de Lugol :

Nous avons noté la présence de zone iodo-négative chez 15.04% des femmes, le même résultat est retrouvé chez **KAMATE B. (93)**. Mais inférieur à celui rapporté par **SANKARANARAYA (157)** qui est 17.8%.

Ces chiffres sont nettement inférieurs à ceux rapportés par **KOFFI (95)** à Bangui qui était de 45%.

11.5.4. HISTOLOGIE :

A l'histologie, on note 2% de résultats normaux ; 2.1% de lésions dysplasiques de bas grade ; 5.5% de cervicite chronique ; 0.3% de carcinomes épidermoïde.

La prévalence des lésions précancéreuses dans notre série était de 7.6% avec prédominance des dysplasies sévères.

Ce taux est loin de ceux de **KAMATE B. (93)**, et **MILOGO (122)** qui sont respectivement de 3.6% et 4.2% malgré que le taux de biopsie réalisé dans notre série soit de 10.4% contre 31% dans la série Burkinabé.

TEBU et AI (185) au Cameroun ont trouvé une prévalence des lésions précancéreuses superposable à la notre soit 7.9%.

Nous avons enregistré 0.3% de cancers du col de l'utérus, valeur inférieur à ceux de **KONATE S. (96)** et de **MILLOGO (122)** qui ont trouvé respectivement 4% et 2.5%.

Nous avons noté tout comme **Ravolamanana. (146)** au Madagascar une prédominance des carcinomes épidermoïdes, ce résultat se superpose à celui de la littérature **(50)**.

Le pourcentage de cancer 0.3% découvert dans notre série est faible par rapport à celui observé dans certains pays **(93,122)**. Le nombre de cancers dépisté; par l'examen cytologique ne reflète pas la fréquence réelle du cancer du col en Algérie qui est de 1600 nouveaux cas /an selon le **Dr. Belhadeb** oncologue médical au CPMC **(9)**. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer la sous-estimation de ce taux :

- Souvent, les femmes arrivent à un stade avancé, le médecin dans ce cas fait une biopsie sans examen cytologique préalable.
- Beaucoup de femmes présentant un frottis suspect ne sont plus revues.

L'accent doit être mis sur la nécessité d'un dépistage précoce des lésions précancéreuses, ceci doit constituer une priorité au même titre que d'autres maladies graves .

11.6. Sensibilité et spécificité du FCV :

La sensibilité et la spécificité sont indispensables pour décrire la valeur diagnostique d'un examen. Un examen est d'autant plus intéressant qu'il est à la fois sensible et spécifique.

TABLEAU N°XXVI : Performance du frottis cervico vaginal.

| Auteur | An | Effectif | Cible | Sensibilité | Spécificité | VPP | VPN |
|-------------------------------|--------------|------------|---------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Ferenczy, 1996 (65) | ND | 364 | ASCUS HSIL | 78.0% 87.5% | 73.6% 57.0% | 75% 36% | 76% 94% |
| Clavel, 2001 (36) | 1997 2001 | 7932 | ASCUS HSIL | 57.0% 68.1% | 93.1% 95.3% | 23.5% 15.7% | 99.3% 99.8% |
| Ratman, 2000 (145) | 1996 1998 | 2098 | ASCUS HSIL | 26.8% 40.2% | 96.2% 91.6% | 15.0% 10.7% | 99.1% |
| Petry, 1999 (139) | 1990 1998 | 138 | ASCUS HSIL | 64.7% 94.0% | 97.5% 58.7% | 68.8% 24.2% | 85.9% 78.6% |
| Rebello, 2001 (147) | ND | 333 | ASCUS HSIL | 85% 93% | 62% 55% | 52% 54% | 94% 89% |
| Cox, 1995 (41) | 1991 1992 | 217 | ASCUS HSIL | 38% 60% | 77% 96% | 44% 73% | 87% 84% |
| Morin, 2001 (118) | ND | 3600 | ASCUS HSIL | 42.0% 73.7% | 62.9% 93.5% | 26.7% 10% | 76.7% 97.7% |
| Notre étude, 2012 | 2008 2011 | 917 | ASCUS HSIL | 47% 72.9% | 61.1% 77.2% | 45.7% 80% | 82.8% 83.9% |

*ND : non déterminée.

Les performances diagnostiques de l'examen du frottis du col de l'utérus sont difficiles à analyser étant donné la classification en nombreuses catégories des lésions observées. **Sawaya 2001 (158)** et **Nanda 2000 (130)**.

Les études portant sur les programmes de dépistage cytologique ont permis de recueillir toute une série de données sur la spécificité et la sensibilité du FCV **(46)** Ce test est considéré comme étant spécifique en ce qui concerne la détection de lésions de haut grade et de cancer.

Les taux de sensibilité obtenus par le test de Papanicolaou sont cependant modérés, indiquant ainsi qu'une faible proportion de femmes atteintes de dysplasie ont été correctement identifiées par le test comme étant atteintes de dysplasie. Ces taux de sensibilité peuvent même être plus faibles parmi les femmes post-ménopausées en raison des changements physiologiques affectant alors le col de l'utérus **(76)**

Dans une étude canadienne chez un groupe de 3600 jeunes femmes ontariennes, la sensibilité de la cytologie au seuil ASCUS pour la détection de toute lésion intra-épithéliale était de 42 % et sa spécificité de 62.9 % **Morin 2001(118)**

Pour la détection des lésions de plus haut grade(HSIL) la sensibilité et spécificité étaient de 73.7 % et 93.5 %.

Dans l'étude de **Ratman 2000(145)**, la sensibilité et spécificité du FCV étaient de 40.2 % et 91.6 % pour la détection des lésions de haut grade (HSIL).

Une analyse de cohorte de 5671 femmes de plus de 30 ans (réalisée à l'intérieur d'une plus vaste étude de 7932 femmes) a montré que pour l'ASCUS la cytologie conventionnelle était sensible à 57 % avec une spécificité à 93.1%, Pour la détection des lésions de plus haut grade (HSIL) la sensibilité et la spécificité étaient de 68.1% et 95.3% **Clavel 2001 (36)**.

Dans l'étude que nous avons recensée, la sensibilité de la cytologie au seuil ASCUS pour la détection de toute lésion intra-épithéliale était de 47 % et la spécificité de 61.1%.

Pour la détection des lésions de plus haut grade(HSIL) la sensibilité et spécificité étaient de 72.9% et 77.2 %.

Notre valeur prédictive négative est de 83.9% superposable à celle de, **COX (41)** qui retrouve 84% de valeur prédictive négative et **Clavel (36)** 99.8% Pour **Petry (139)** le taux de faux négatifs est directement en relation avec la quantité de matériel dans l'échantillon et chute de 45% à 30% quand cet échantillon est adéquat.

La reproductibilité du FCV est faible, surtout au niveau des résultats ASCUS **Howard 2002 (84)**. Les résultats faux négatifs (70.8%%) dans notre série sont causés

premièrement par l'erreur humaine au moment de la préparation ou de la lecture du frottis.

Le FCV en soi n'est toutefois pas infaillible comme tout test de dépistage et il serait impossible de diminuer le pourcentage de faux négatifs au dessous de 30 à 20 % **Shaw 2000(171)**.

Une interprétation prudente des corrélations Cyto- histologiques repose sur le fait que la reproductibilité du diagnostic est médiocre en cytologie et en histologie du col, surtout pour les lésions les moins sévères **(54,182)**. Tandis que l'histologie intéresse l'épithélium cervical sur toute son épaisseur et le chorion, la cytologie ne concerne que les couches superficielles de l'épithélium de surface.

De ce fait, les corrélations Cyto-histologiques sont imparfaites et certaines sous-évaluations cytologiques sont inévitables. Ces dernières sont cependant sans conséquences pour les femmes à condition que les anomalies cytologiques mineures fassent l'objet d'une prise en charge appropriée. **(109)**

Les facteurs limitant la qualité des frottis sont l'inflammation qui représente 48.6% des FCV mais également le mauvais remplissage de fiches pour les FCV faits hors du laboratoire.

La fréquence très élevée des infections génitales fait que les critères de qualité appliqués par **SHERMAN (172)** ne sont pas appliqués de manière rigoureuse. En outre, ces frottis peu satisfaisants sont sanctionnés par un nouveau rendez-vous.

Une méta-analyse récente a permis de démontrer que le taux global de sensibilité de la cytologie cervicale était de 51% et que le taux de spécificité était de 98 % **(18)** Comme l'on pouvait s'y attendre, cette méta-analyse permet d'établir que la valeur prédictive positive du test de Papanicolaou était fortement influencée par le taux de prévalence de la maladie. Un taux de prévalence de la maladie plus élevé (soit, une valeur prédictive positive plus élevée) était associé à des estimations plus élevées du taux de sensibilité et à des estimations plus faibles du taux de spécificité.

Une étude menée au Costa Rica a permis de démontrer que, lors de l'identification de cellules squameuses atypiques de signification non déterminée (ASCUS), les taux de sensibilité et de spécificité du dépistage par frottis cervical étaient de 78 % et de 94% respectivement. **(167)**

La sensibilité et spécificité sous-optimales de la cytologie traditionnelle causent un plafonnement du nombre de cancers du col prévenus par cette méthode, ainsi qu'un fardeau économique et psychologique excessif considérant le nombre de cas faux positifs **Cuzick et al 2000 (44)**.

Ces observations confirment l'intérêt et les limites de chaque étape du diagnostic des lésions cervico-vaginales : Le frottis a essentiellement un rôle de dépistage à partir d'un échantillon cellulaire, et l'examen histologique à partir de fragments épithéliaux malpighiens et glandulaires permet une approche diagnostique.

Plusieurs nouvelles méthodes de dépistage par frottis cervical sont actuellement en cours d'étude, l'objectif étant de tenter de diminuer le taux de faux négatifs. Le test de Papanicolaou demeure donc pour l'instant une méthode de dépistage imparfaite, mais au rôle important **(86)**

Ces méthodes semblent prometteuses. Elles sont cependant coûteuses et utilisent essentiellement la technologie. **(102)**

La cytologie monocouche associée si possible à la recherche d'ADN du papillomavirus est en passe de remplacer l'examen conventionnel du frottis dans le dépistage du cancer du col de l'utérus dans plusieurs pays dont les USA et la Suisse. **(3, 188)**

Le traitement monocouche, en milieu aqueux, de prélèvements cervicaux, par test de Papanicolaou, ThinPrep par exemple, vise à diminuer le nombre d'erreurs d'échantillonnage et à améliorer la qualité de l'échantillon en suspendant les cellules cervicales dans une solution liquide. **(21)**

La solution est filtrée afin que soient retirés les éléments muqueux, les levures et les bactéries susceptibles de gêner une inspection précise du prélèvement. La solution est alors appliquée en une couche fine sur une lame de verre, ce qui facilite l'évaluation des cellules cervicales par un cytopathologiste **(21, 59)**

Une étude menée en Allemagne **(140)** a permis de démontrer que, dans le cadre de la détection de lésions de haut grade et de cancer, les taux de spécificité et de sensibilité de la méthode ThinPrep lorsque celle-ci était effectuée par un cytopathologiste expérimenté étaient équivalents à ceux du test de l'ADN de l'HPV.

ThinPrep permet également d'identifier avec une plus grande précision des cellules de type ASCUS que ne le permet l'étude des frottis cervicaux conventionnels. **(40)**

Les tests de Papanicolaou automatisés, tels que PAPNET® et AutoPap®, visent à réduire les erreurs d'interprétation survenant lors de la lecture des lames en laboratoire : l'analyse informatisée effectuée doit établir une évaluation des lames et détecter les signes de cancer cervical. **(196)**

Ces technologies automatisées, développées, à l'origine, pour les dépistages secondaires, mettent en évidence des cellules cervicales potentiellement anormales afin que celles-ci soient analysées par des pathologistes. **(110)**

11.7. Facteurs de risque :

Le fait que seulement une portion des femmes avec une infection au HPV développe un cancer du col suggère que l'infection au HPV n'est pas une cause suffisante du cancer du col **Muñoz 2003 (125) Zur Hausen 2002 (201)**.

L'infection persistante à HPV oncogène est un facteur nécessaire mais non suffisant au développement de lésions cervicales.

En effet, moins de 5% des femmes infectées par HPV16 développeront un cancer du col utérin au cours de leur vie **(80, 72)**.

Pour de nombreux auteurs, des facteurs environnementaux ou liés à l'hôte agiraient donc comme cofacteurs, modifiant le risque de développer des lésions de haut grade ou des cancers invasifs **(120)**.

Plusieurs études fondamentales et épidémiologiques ont été réalisées dans le but de saisir les principaux facteurs de risque incriminés dans la genèse du cancer du col utérin. Il s'agit en fait d'une maladie multifactorielle avec intrication de plusieurs cofacteurs, dont l'essentiel est l'infection au papillomavirus humain qui est le plus souvent majorée par une absence ou une mauvaise compliance au dépistage.

11.7.1. Les facteurs infectieux :

Les infections génitales à répétition constituent un lit pour les dommages cellulaires au niveau du col utérin. Plusieurs agents infectieux sont incriminés dans la genèse du cancer du col utérin : Herpes Simplex II, Chlamydia Trachomatis et surtout le Papillomavirus Humain (HPV).

➤ Le Papillomavirus :

Le cancer du col utérin est actuellement reconnu par l'ensemble des principales autorités médicales comme étant le premier cancer induit par un virus, identifié chez la femme **(85)**

Il existe plus de 100 type d'HPV dont au moins le 1/3 (une quarantaine) ont un tropisme anogénital et se transmettent par voie sexuelle **(83, 195)**

Il s'agit d'un groupe hétérogène, responsable de pathologies variées, le plus souvent bénignes affectant la peau et les muqueuses. C'est le cas des verrues cutanées, des condylomes anogénitaux et des papillomes laryngés. Mais certains d'entre eux sont potentiellement cancérogènes. En effet l'OMS a estimé que 85% des cancers de l'anus, 50% des cancers de la vulve, du vagin et du pénis sont liés à l'HPV. **(133)**

L'infection génitale à HPV est l'une des infections sexuellement transmissibles les plus répandues, c'est une infection banale, le plus souvent transitoire grâce à la mise en jeu du système immunitaire, elle disparaît ou devient indétectable en 1 ou 2 années **(85)**.

Dépistage des lésions HPV pour prévenir le cancer du col de l'utérus à propos de 1000 cas

Les femmes sont généralement infectées par l'HPV au cours de leur adolescence et entre 20 et 40 ans, de ce fait l'HPV est très fréquent chez les jeunes sujets (25 à 40%); il représente pour elles plus un marqueur de l'activité sexuelle qu'une véritable pathologie cervico-vaginale **(83)** L'infection à HPV précède de nombreuses années les lésions néoplasiques cervicales.

Seule l'infection persistante est impliquée dans le développement, le maintien et la progression des lésions cancéreuses **(83)**.

Comme l'avait suggéré **Zur Hausen** depuis 1978, la grande majorité des cancers du col de l'utérus est provoquée par le papillomavirus humain. Cette hypothèse a été confirmée par **Walboomers** en 1999, en montrant que plus de 99% des cancers du col utérin dans le monde contiennent de l'ADN de l'HPV **(195)**.

De ce fait, le rôle du papillomavirus humain dans la carcinogenèse des lésions pré néoplasiques ou néoplasiques du col utérin est actuellement très bien établi, caractérisé par la présence d'ADN de ce virus au sein de ces lésions.

Un certain nombre de génotypes d'HPV a pu être identifié, cependant ceux-ci diffèrent par leur pouvoir oncogénique. Alors que plus de 50 types d'HPV peuvent infecter les voies génitales, 15 d'entre eux (les types : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 et 82) sont considérés à fort potentiel oncogène pour le col utérin **(20)**.

MUNOZ et al. (126) ont réalisé une enquête dans le but de dresser un bilan de risque de cancer du col selon le type du papillomavirus humain. Il s'agit de 11 études cas-témoins menées dans 9 pays (tous sauf 2 sont des pays en développement) et incluant 1918 femmes présentant un cancer du col. La présence des différents types d'HPV était recherchée par PCR (polymérase Chain reaction) : l'ADN d'un HPV a été détecté dans un peu plus de 90% des cancers du col.

Sur les 33 types d'HPV recherchés, 15 ont été classés à haut risque oncogène dont 8 types (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 et 58) étaient impliqués dans 95% des cancers du col, 3 types classés probablement à haut risque (26, 53 et 66) et 12 à faible risque **(152)** L'HPV 16 constitue le génotype le plus courant. Il est impliqué dans 70 à 90% des cas de cancer du col. L'HPV 18, second type le plus courant est en cause dans 10 à 12% des cas et l'HPV 45 est détecté dans 13% des lésions.

La prévalence des génotypes impliqués dans le cancer du col varie en fonction des régions géographiques. L'HPV 16 est retrouvé dans 70% des cancers du col en Europe et en Asie du sud ouest. L'HPV 18 est détecté dans 32% des cas en Amérique du nord et en Afrique. **(150, 143)**.

Du point de vue anatomopathologique, les papillomavirus humain sont divisés en deux groupes :

Le 1er groupe : renferme les HPV à faible potentiel oncogène (6, 11, 42, 43, 44 et 53) qui sont associés à des lésions de bas grade et qui sont fréquents chez les femmes jeunes entre 20 et 25 ans.

Le 2ème groupe : renferme les HPV à potentiel oncogène élevé (16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 et 58) ils sont associés aux lésions de haut grade et aux cancers invasifs, ces lésions sont peu fréquentes et touchent les femmes entre 27 et 35 ans.

La lésion cytologique correspond au **koilocyte** décrit par **LAWSON (101)** c'est une cellule superficielle dont le noyau atypique (toujours hyperchromatique, parfois augmenté de taille) est entouré d'un halo cytoplasmique bordé par une marge de cytoplasme de couleur normale, cette lésion est quasi pathognomonique de l'infection à HPV.

Les deux caractères morphologiques essentiels des lésions malpighiennes intraépithéliales quel que soit leur grade, sont la présence d'atypies nucléaires et la perte de la maturation cytoplasmique (**78, 198**).

MANTOVANI (112) a démontré que les protéines oncogéniques HPV 16-E6 et HPV 16-E7 sont exprimés par les cellules tumorales grâce à la réplication virale et jouent un rôle clef dans l'induction et le maintien de la prolifération tumorale. Elles interfèrent respectivement avec deux protéines supprimeuses de tumeur : P53 et P105 (Rb) aboutissant à l'apparition de signes de dysplasie.

Il est actuellement bien établi grâce à des travaux de biologie moléculaire que le papillomavirus humain est l'agent pathogène principal du cancer du col utérin (**48, 11**) Or il n'est pas suffisant car beaucoup de femmes porteuses d'HPV, ne développent pas un cancer du col ce qui laisse penser que d'autres facteurs, agissant en même temps que l'HPV, influencent le risque de développer cette maladie d'où l'intérêt de bien contrôler ces facteurs de risque en même temps que le dépistage systématique de l'HPV (**125, 201,191**).

Dans notre série l'infection à HPV a été retrouvée sur la biopsie du col utérin chez 69 patientes soit 7.5% dont 21 présentaient des lésions condylomateuses.

➤ Chlamydia Trachomatis et l'Herpes Simplex2 :

Certaines affections virales sexuellement transmissibles jouent un rôle promoteur dans la pathogenèse du cancer du col utérin (**28**)

Déjà responsable d'infertilité, cette bactérie pourrait selon des chercheurs finlandais (**66**) entraîner une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus. Les résultats sanguins de 530 000 femmes finlandaises, norvégiennes et suédoises ont été comparés aux registres des cancers de ces pays. Les chercheurs ont dénombré 128 femmes ayant développé un cancer du col de l'utérus.

Selon les scientifiques, le mécanisme de cancérisation reste inconnu mais il semble prendre plusieurs années, voire plusieurs décennies.

Tout comme le virus du papillome humain, l'herpès génital peut provoquer des changements des cellules du col de l'utérus et provoquer un cancer du col de l'utérus à l'âge adulte **(178,123)**

11.7.2. La parité:

Beaucoup d'auteurs ont cité la multiparité comme facteurs de risque du cancer du col de l'utérus.

Nous avons constaté une augmentation significative de la fréquence des Lésions ASCUS + avec la parité avec $X^2= 2.58$, $P= 0.50$, $DDL=2$.

Nos observations sont conformes à celles de **David et al (49)** **Bayo et al. (8)** **Muñoz et al. (127)** qui ont rapporté une augmentation du risque de cancer du col chez les multipares.

L'explication probable est donnée par **Autier et al. (4)** qui pensent que L'éversion de l'épithélium cylindrique pendant la grossesse fait apparaître de l'épithélium métaplasique immature très sujet à des transformations cellulaires.

Les accouchements multiples maintiennent une zone de transformation sur l'exocol pendant plusieurs années, facilitant ainsi l'exposition directe au HPV.

Les changements hormonaux induits par la grossesse (augmentation du taux d'œstrogène et de progestérone) semblent avoir une influence sur le risque de persistance ou de progression de l'infection. **(166)**

Le fait que les multipares n'ont pas un risque supérieur d'être infectées par l'HPV indique que ce facteur (la multiparité) agit en activant la progression de la dysplasie vers le cancer et non pas en augmentant le risque de contamination ou de persistance de l'infection à HPV **(32)**.

11.7.3. La contraception orale :

Elle est aussi considérée comme un facteur potentiel du développement du cancer du col utérin.

L'usage prolongé de la contraception orale pendant au moins 5 ans semble être un co-facteur qui multiplie par quatre le risque de cancer du col de l'utérus chez les femmes HPV positives **(117, 177)**.

Dans notre échantillon 49.1% des patientes étaient sous contraception orale, ce taux est plus élevé que celui de **SHAIRI M. (173)** en Tunisie 9,6%, **ROLON P. (153)** au Paraguay a trouvé un taux nettement supérieur soit 86.6%.

La différence pourrait s'expliquer par les contraintes socioculturelles et économiques de nos pays.

L'emploi à long terme de la pilule n'augmente pas le risque de cancer cervical des femmes qui n'ont pas contracté l' HPV **(117, 177)**. Ces résultats suggèrent que la

contraception orale pourrait promouvoir certaines étapes de l'histoire naturelle de l'infection à HPV en augmentant la probabilité de carcinogenèse. D'autre part, les femmes sous contraception orale utilisent moins fréquemment les protections mécaniques ce qui augmente le risque de contamination par HPV. **(117)**

Selon l'OMS **(133)**, les femmes ne doivent pas se voir refuser les oestroprogestatifs simplement parce qu'elles n'ont pas accès à des services de dépistage de cancer du col utérin. Le risque de mortalité maternelle lié à la non utilisation de la contraception dépasserait probablement de loin tout risque additionnel de cancer du col utérin chez la plupart des femmes.

11.7.4. Multiplicité des partenaires sexuelles et âge du début de l'activité sexuelle :

Notre population est faite de femmes jeunes dont plus de la moitié ont été mariées entre 20 – 30 ans soit 55.8%, et 18.5% ayant eu leur premier rapport sexuel à un âge précoce, avant 20 ans.

Selon la littérature **(99)** le cancer du col survient chez les femmes qui ont eu des rapports sexuels avant 17 ans, un mariage avant 20 ans.

Ceci est dû à l'immaturité du col utérin au cours de l'adolescence, ce qui le rend vulnérable aux chocs subis lors des coïts et pendant l'accouchement.

Les cellules du col utérin se caractérisent par un renouvellement cellulaire très rapide qui pourrait faciliter les transformations malignes secondaires aux traumatismes **(99)**.

Selon **BOULANGER (25)**, le risque de cancer du col et de dysplasie cervicale augmente lorsque l'âge au premier rapport sexuel s'abaisse et que le nombre des partenaires sexuels augmente. Le jeune âge aux premiers rapports peut intervenir de plusieurs façons :

- L'épithélium métaplasique de la zone de transformation du col est sensible aux agressions.
- Une plus longue vie sexuelle entraîne un plus grand nombre de partenaires, donc un grand risque d'infections génitales.
- Le temps d'exposition à l'agent cancérigène est plus long **(25)**.

Ceci rejoint les résultats donnés par **RIETHMULLER** en 2002 qui a démontré que les femmes ayant commencé leur activité sexuelle avant 23 ans et avec au moins deux partenaires sexuels ont trois fois plus de risque de cancer in situ (CIS) et de cancer invasif **(151)**.

La multiplicité des partenaires sexuels n'a pas été étudiée dans notre contexte (un sujet tabou, traditions sociales). Il constitue un facteur déterminant dans le cancer du col avec le risque d'IST (infection sexuellement transmissible).

Elle n'a été retrouvée que chez 06 malades, Il s'agit de malades ayant été mariées à deux reprises.

11.7.5. Age des ménarches, nombre d'avortements et ménopause :

Quand aux autres facteurs de risques tels que l'âge des ménarches, et la ménopause nous n'avons trouvé aucune relation avec l'apparition des lésions dysplasiques et cancéreuses.

Ce constat est prouvé par des auteurs italiens suite à une étude qui ne retrouvent pas de relation entre l'apparition des lésions dysplasiques et cancéreuses, l'âge des premières règles et le statut ménopausique **(135)**.

Ces mêmes auteurs constatent un grand nombre adénocarcinome chez les femmes ayant des antécédents d'avortements spontanés ou provoqués au cours de l'activité génitale.

Ce n'est pas le cas dans notre étude ou seulement 6.9% du groupe ASCUS+, avaient des antécédents de fausses couches soit $X^2=0.48$, $P=0,50$, DDL=2.

11.7.6. Les antécédents d'infection :

Les femmes qui sont à la fois infectées par le HPV et un autre agent sexuellement transmissible, sont plus susceptibles de développer un cancer du col utérin que celles qui ne sont pas co-infectées **(186)**.

Notre taux d'infection génitale 77.9%, dont la grande majorité était mal suivie et mal traitée, est statistiquement comparable à celui rapporté par **KONATE. S** à Bamako **(96)** qui était de 78%.

11.7.7. Tabagisme et statut immunitaire :

Le tabagisme qui est cité par certains auteurs comme co-facteur du cancer du col n'a pas été le cas dans notre étude **(186)**. D'une manière générale, le tabagisme est exceptionnel chez la femme dans notre société (le niveau socio-économique).

L'analyse de la littérature scientifique met clairement en évidence une augmentation significative du risque de développer cette pathologie chez les fumeuses.

Ainsi le tabac semble empêcher la guérison spontanée des lésions précancéreuses et permet l'évolution vers le cancer établi. Le tabagisme diminue aussi la réponse immunitaire et augmente le risque d'infection persistante qui serait à l'origine de la dysplasie **(150,49 ,30)**.

Certaines femmes non fumeuses, peuvent être victimes du tabagisme passif **(174)**.

En fait le tabagisme passif représente un facteur non négligeable. Certains auteurs ont mis en évidence que le tabagisme passif entraîne également un risque d'apparition des lésions intraépithéliales du col utérin qui dans un tiers des cas, sont de haut grade **(183)**.

Le statut Immunitaire est aussi un facteur majeur de l'infection à HPV, Les femmes immunodéprimées, comme celles qui sont HIV +, ont aussi un risque accru. **(71)**

Les défenses immunitaires sont également perturbées lors d'une longue période de stress, de dépression et chez les femmes atteintes de maladies auto-immunes (LED, sarcoïdose, polyarthrite rhumatoïde, diabète...). Tous ces événements sont fréquemment associés au développement de lésions liés à HPV. **(47)**

L'immunité cellulaire joue un rôle majeur dans le contrôle de l'infection à HPV et dans l'évolution des lésions dysplasiques ; en particulier, la présence d'une immunité cellulaire spécifique vis-à-vis de la protéine E6 des HPV16 (lymphocytes T mémoires) favoriserait la clairance virale **(149)**

Dans notre échantillon 17.55% des patientes présentaient des maladies chroniques dans le groupe ASCUS+, avec 13 cas de diabète, 07 cas d'HTA, 01 cas de tuberculose ganglionnaire et 02 cas d'anémie.

11.7.8. Certains facteurs alimentaires :

Beaucoup de travaux se sont consacrés à l'étude de l'influence de divers facteurs nutritionnels tels que les folates, la vitamine C, la vitamine E et les caroténoïdes sur l'épithélium cervical **(137)**.

Lorsqu'on étudie la nutrition et le cancer du col utérin, il faut considérer que l'action des micronutriments alimentaires est probablement conjuguée plutôt qu'interdépendante. Les micronutriments alimentaires exercent leurs effets durant les premiers stades de la carcinogenèse plutôt que lorsque des tumeurs agressives se sont développées **(5)**.

11.7.9. Absence de dépistage :

Le risque de cancer cervical le plus élevé est observé chez les femmes qui n'ont jamais eu de test de dépistage **(159)**.

Beaucoup d'auteurs considèrent l'absence de dépistage comme étant le principal facteur de risque du cancer du col utérin.

En l'absence de dépistage organisé, la pratique du dépistage est laissée à l'initiative de chaque médecin et de chaque malade. Une telle politique aboutit à ne surveiller que certaines femmes, c'est-à-dire en général les femmes jeunes consultant pour contraception, donc à faible risque de cancer invasif, et laisser les femmes plus âgées peu ou pas surveillées, alors que la majorité des cancers sont diagnostiqués chez des femmes de 45 ans et plus **(191,136)**.

Selon les recommandations du dépistage cytologique acceptées aujourd'hui **(133)** les femmes entre 25 et 65 ans ayant une activité sexuelle doivent bénéficier d'un dépistage systématique du cancer du col utérin.

Cependant, les grandes études internationales n'ont pas démontré l'intérêt du dépistage systématique de ce cancer avant l'âge de 25ans.

Au delà de 65 ans le dépistage peut être arrêté si les femmes ont été régulièrement surveillées et si les derniers frottis sont normaux, dans le cas contraire, il doit être poursuivi.

Un frottis tous les trois ans correspond au rythme optimal de dépistage, car le frottis annuel n'offre pas de bénéfice appréciable supplémentaire **(133,136, 55)**.

Dans notre étude, seules 31 malades soit 3.38% ont bénéficié de 02 FCV par contre dans 96.61% des cas, c'était le premier frottis ce qui a représenté un facteur de risque majeur. Le bas niveau socio économique, l'insuffisance des connaissances médicales et de la sensibilisation des femmes contribuent à ce problème. D'où la nécessité de multiplier les efforts de dépistage et de les généraliser sur toute la population pour en tirer le maximum de profit.

11.7.10. Les facteurs génétiques :

Les études sur les facteurs génétiques impliqués dans le cancer du col utérin restent très rares. La survenue de cancer du col chez plusieurs femmes de la même famille faisait parler de notion de maladie familiale. Il est actuellement reconnu qu'il existe une prédisposition génétique pour les patientes présentant la mutation BRCA1 **(160,144)**.

COMMENTAIRES :

Le nombre important de frottis inflammatoires, plus de 63%, nous invite à nous interroger sur la situation de l'état du col de ces patientes qui retournent et disparaissent dans la nature sans nous faire avancer sur la prévalence réelle du cancer du col à Constantine.

De nombreuses femmes sont exposées au risque de développer un cancer du col utérin, puisque la cancérisation peut débuter dès l'âge de la procréation, mais peut rester muette et ne se révéler cliniquement qu'après 20 ans d'état précancéreux **(100)**.

L'infection par le papillomavirus est la cause principale de cancer du col de l'utérus notamment le type 16 et 18 qui sont considérés comme des virus à haut risque, ils sont responsables de 90% des cancers du col utérin dans le monde. **(80,85)**

Différents facteurs peuvent favoriser l'apparition des lésions précancéreuses et leur évolution en carcinome in situ, puis en carcinome invasif. En effet le cancer résulte de la dénaturation de l'ADN à laquelle s'ajoutent plusieurs facteurs de risque (rapports sexuels, la multiparité, le bas niveau socio-économique et le tabac) **(143,119)**.

SHARPLES et al, (170) ont montré que la prévention du cancer du col dépendait surtout de la détection précoce des lésions précancéreuses.

De même, d'autres auteurs ont montré que la consultation gynécologique et l'examen régulier du frottis cervico-vaginal font baisser le risque de développer un cancer d'un facteur de 2.63 **(87,124)**.

Le pourcentage des femmes à risque de plus de 35ans dans notre série est élevé 47.8%, ce qui correspond aux données de la littérature **(73,161)**.

L'un des problèmes majeurs remarqués par plusieurs auteurs réside dans l'insuffisance de la sensibilité du FCV. Il est devenu donc nécessaire d'améliorer la qualité de la pratique du test cytologique (FCV), la qualité d'interprétation des résultats et le développement de la qualité de contrôle pour assurer une meilleure prévention **(132,37)**

L'efficacité du dépistage par le frottis est largement dépendante de la qualité du prélèvement, de la précision de l'interprétation cytologique et de l'âge du début de dépistage **(105,61)**.

L'amélioration de la détection de la maladie par les techniques de cytologie en milieu liquide est de plus en plus évidente. Le nombre croissant de publications internationales sur ce sujet le démontre **(190, 189, 51, 29)**.

L'association d'un typage HPV à la cytologie permet également d'augmenter la sensibilité du test et donc un meilleur contrôle des femmes. Par ailleurs, Le génotypage HPV a un rôle fondamental dans la prédiction du risque de cancer du col notamment dans les lésions ASCUS et HSIL.

Si le génotypage est en faveur d'HPV de haut risque, plusieurs attitudes thérapeutiques seraient envisagées : surveillance cytologique ou colposcopique annuelle, contrôle du typage tous les 2 ans ou conisation.

Cependant, si le génotypage s'avère négatif (HPV de bas risque), un contrôle serait réalisé après cinq ans **(88, 106,53)**

Des études récentes ont montré que la vaccination HPV réduisait de moitié la fréquence des frottis anormaux, le nombre de colposcopie et biopsies dirigées ainsi que les traitements des lésions précancéreuses. On estime à 90% la réduction des décès par ce cancer. **(1)**

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 - 26 ans, il s'administre par voie intramusculaire en trois doses, la deuxième deux mois après la première injection, la dernière six mois plus tard.

De ce fait, ce vaccin peut réduire les interventions coûteuses, et aurait un bénéfice individuel et collectif non négligeable **(1, 22, 17, 89)**.

Il serait pré judicieux d'élargir et d'établir le dépistage de masse à l'échelle nationale et un génotypage sur toutes les femmes diagnostiquées ASCUS et HSIL s'impose, permettant de faire un dépistage bien organisé qui pour but que le cancer du col utérin devient une maladie rare.

Pour toutes ces raisons, qu'il nous soit permis de dire, comme monsieur le Professeur A-DEMAILLE dans son ouvrage intitulé :

"Les cancers du col utérin, pourquoi refuser le rêve ?"

Edition Masson 1977 page 170.

« Une éducation sanitaire complète dès la puberté, la pratique d'examens périodiques de dépistage gynécologique la multiplication du nombre de cytologistes, l'information médicale partagée par des femmes largement instruites en gynécologie préventive, l'hygiène sexuelle rendue aussi importante que les soins de beauté, toutes ces conditions idéales réunies, les cancers du col utérin seraient dans leur grande majorité prévenus ou dépistés à leur stade intra-épithéliale ».

RECOMMANDATIONS & PERSPECTIVES

Recommandations & perspectives :

Au terme de ce travail qu'il nous soit permis de formuler les recommandations suivantes:

1 – Aux autorités politico administratives et sanitaires :

✚ La mise en place d'un Programme National de Lutte Contre le Cancer du col comme celui du cancer du sein.

✚ L'équipement et la dotation des laboratoires de Cytologie en matériels et en personnels qualifiés.

✚ Former un personnel spécialisé et qualifié afin qu'il effectue parfaitement des examens pelviens et obtient des prélèvements cytologiques, et ce, afin que les tests de dépistage soient aussi accessibles et précis que possible.

✚ Intégrer une formation continue au sein du budget du programme afin de maintenir et d'améliorer les compétences du personnel soignant en termes de procédures de dépistage.

✚ Établir des systèmes de suivi et des procédures d'orientation fiables afin que les femmes présentant des lésions de bas grade puissent être examinées plus fréquemment et que les femmes souffrant d'anomalies plus graves reçoivent le traitement nécessaire et soient suivies de manière adéquate.

✚ Introduire dans chaque service de gynécologie une unité de dépistage.

✚ Multiplier les campagnes d'informations et de sensibilisation dans les médias sur le dépistage du cancer du col de l'utérus.

2 .Aux prestataires des services de dépistage et au gynécologue :

- ✚ Faire le dépistage systématique du cancer du col utérin chez toutes les femmes ayant des rapports sexuels réguliers, les multipares.
- ✚ Examiner systématiquement le col avec le spéculum.
- ✚ Intégrer le dépistage dans les activités quotidiennes.

3 .Aux femmes à risque :

- ✚ Se faire dépister périodiquement du cancer du col de l'utérus, en respectant les rendez-vous.
- ✚ S'informer sur les facteurs de risque.
- ✚ Observer le suivi adéquat des lésions dysplasiques.
- ✚ Veiller à la bonne tenue des documents du dépistage qui leur sont remis.
- ✚ Rappeler au médecin en cas d'oubli la date et le résultat du dernier dépistage.

CONCLUSION

Au

terme de ce bilan, nous avons obtenu 917 frottis cervico-vaginaux pratiqués en 03 ans au laboratoire d'Histologie – Cytologie du CHU de Constantine. Ce nombre peu élevé montre que le frottis cervico vaginal n'est pas une pratique très courante en Algérie.

Il apparait également dans notre étude que la majorité des femmes sont en période d'activité génitale. Bien que 63% de nos examens soient de type inflammatoire, nous avons pu mettre en évidence 0.5% de frottis tumoraux.

Ces chiffres apparaissent relativement faibles par rapport à la fréquence du cancer du col en Algérie (1600 cas/an), et rendent compte de l'urgence d'un dépistage systématique dans notre pays.

Ce dépistage permettra de cibler une population de femmes à risques présentant des lésions précancéreuses et justiciables d'une surveillance médicale poussée.

Les médecins généralistes doivent jouer un rôle de premier plan dans ce dépistage , en raison de la simplicité technique de la méthode de prélèvement cytologique , et du contact direct qu'ils établissent avec la population à dépister , leur permettant de participer à son éducation ainsi que le personnel para médical, les médias et toutes les structures d'informations doivent participer à l'éducation des femmes.

Le rythme des frottis se fera à raison d'un frottis par an dès le début de l'activité sexuelle, au moins à partir de 30 ans et jusqu'à 70 ans.

La mise en place de ce dépistage, qui peut paraître coûteuse au premier abord pour une large population, aboutirait au traitement des lésions précancéreuses.

Il pourrait éviter le traitement très lourd sur le plan financier et humain d'un cancer du col invasif (chirurgie + radiothérapie) et parfois le décès d'une femme en pleine activité génitale.

Il serait donc une source d'économie indéniable à long terme et impliquerait un progrès sur le plan humain.

LES PLANCHES

Dépistage des lésions HPV pour prévenir le cancer du col de l'utérus à propos de 1000 cas

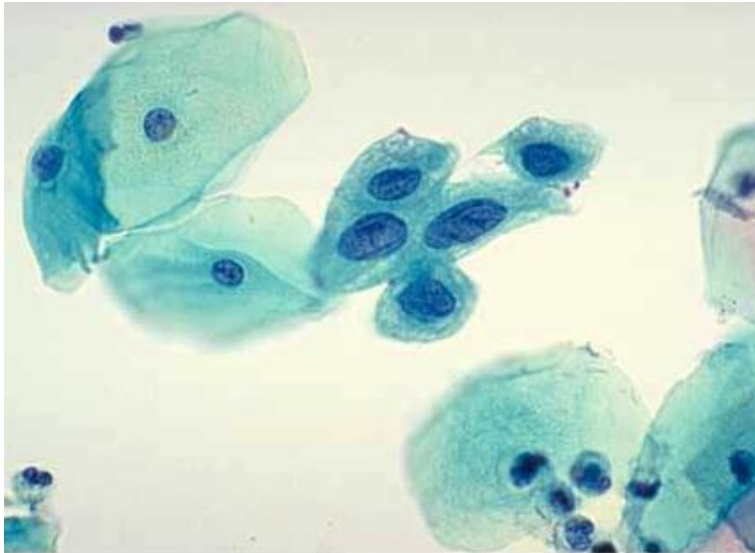


Planche 1 : Frottis de type LSIL.
Frottis conventionnel - coloration de Papanicolaou- (Grossissement x 100).



Planche 2 : Frottis de type ASCUS.
Frottis conventionnel - coloration de Papanicolaou- (Grossissement x 100).

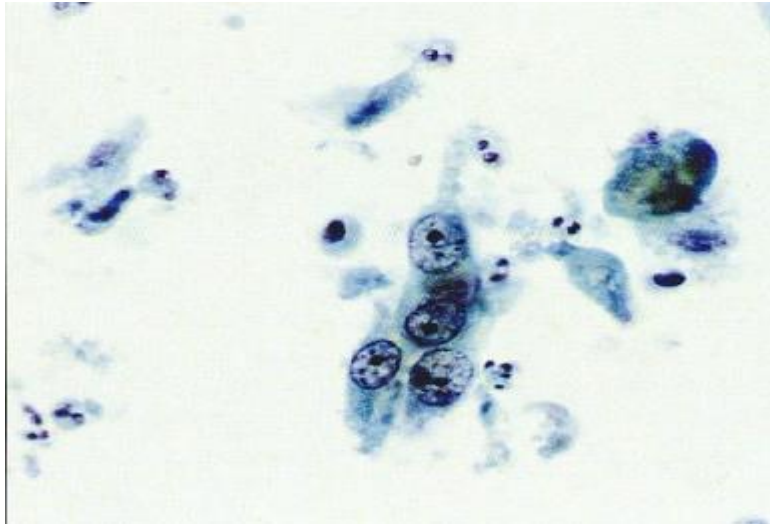


Planche 3 : Frottis de type HSIL.
Frottis conventionnel - coloration de Papanicolaou- (Grossissement x 100).

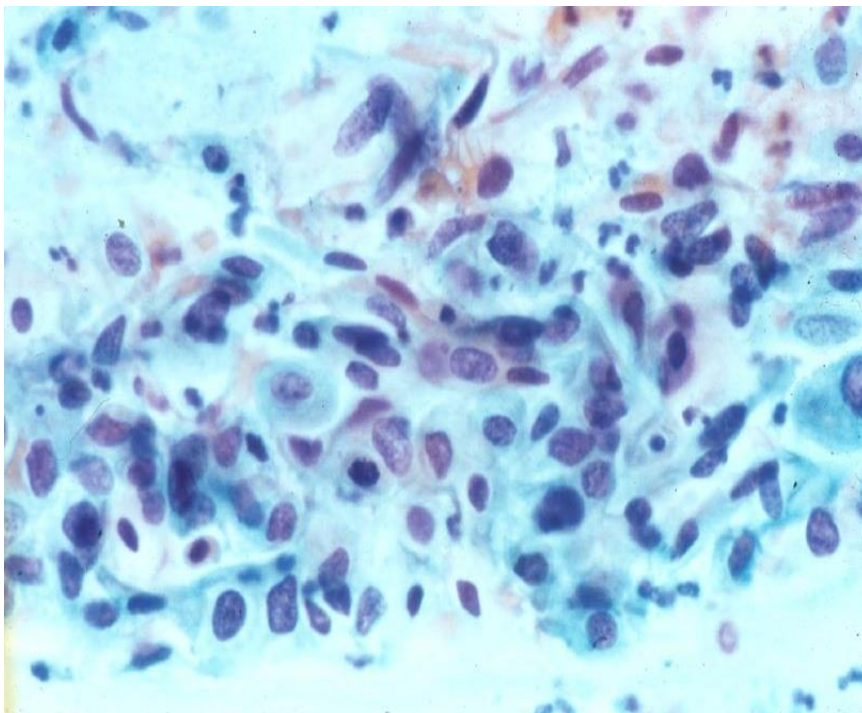


Planche 4 : Carcinome in situ.
Frottis conventionnel - coloration de Papanicolaou- (Grossissement x 100).

LES ANNEXES

ANNEXE : Fiche de renseignement.

Fiche de renseignements.

CHU DE CONSTANTINE

LABORATOIRE D'HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET DE CYTOLOGIE

Tél.: 20 -51

FICHE TECHNIQUE

MEDECIN DEMANDEUR :

SERVICE :

SAGE FEMME :

NOM & PRENOM:

DATE DE NAISSANCE:

LIEU :

ADRESSE :

EXAMEN DEMANDE :

DATE:

SIGNATURE

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Date des DDR :

Périodicité :

Contraception orale: laquelle:

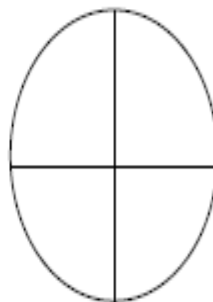
Antécédents récents: Hormonal:

Rx. Digitaliques : barbituriques laxatifs. Neurologiques stérilets.
pessaire diaphragme.

Aspect du col : prolapsus. érosion. Ectropion. Polype

Autre particularités:

- Souligner les mentions appropriées



ANNEXE II : Le prélèvement.



Réalisation des FCV par la sage femme au niveau du laboratoire d'histologie



La stérilisation du matériel

Dépistage des lésions HPV pour prévenir le cancer du col de l'utérus à propos de 1000 cas



La coloration des lames



La lecture des lames

ANNEXE III : La coloration de Papanicolaou.

| | |
|------------------------|----------------|
| ALCOOL 70° | 15 Sec |
| ALCOOL 80° | 15 Sec |
| <u>EAU DISILLEE</u> | <u>Rinçage</u> |
| HEMATOXYLINE DE HARRIS | 2 mn |
| <u>EAU DISTILLEE</u> | <u>1 mn</u> |
| ALCOOL ACETIFIE | 1 mn |
| <u>EAU DISTILLEE</u> | <u>Rinçage</u> |
| ALCOOL 70° | 10 Bains |
| ALCOOL 95° | 10 Bains |
| ORANGE G6 | 2 mn |
| <u>ALCOOL 95°</u> | <u>Rinçage</u> |
| EA 50 | 2 à 3 mn |
| <u>ALCOOL 95°</u> | <u>Rinçage</u> |
| <u>ALCOOL ABSOLU</u> | <u>Rinçage</u> |
| <u>ALCOOL ABSOLU</u> | <u>Rinçage</u> |
| XYLENE | 5 mn |
| XYLENE | 10 mn |

ANNEXE IV: Classification de Bethesda 2001.

Qualité du prélèvement

- Satisfaisant pour évaluation
- Non satisfaisant pour évaluation (préciser la raison)

1- Absence de lésion malpighienne intra-épithéliale ou de signe de malignité (NIL/M).

S'il y a lieu, préciser :

- présence de micro-organismes : Trichomonas vaginalis ; éléments mycéliens, par exemple évoquant le candida ; anomalies de la flore vaginale évoquant une vaginose bactérienne ; bactéries de type actinomyces ; modifications cellulaires évoquant un Herpès simplex.
- autres modifications non néoplasiques : modifications réactionnelles (inflammation, Irradiation, ou présence d'un dispositif intra-utérin) ; présence de cellules glandulaires bénignes post-hystérectomie ; atrophie.

2- Anomalies des cellules malpighiennes :

- Atypies des cellules malpighiennes (ASC) : de signification indéterminée (ASC-US) ou ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut Grade (ASC-H).
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL), regroupant Koilocytes/dysplasie légère/CIN 1.
- Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL), regroupant dysplasies modérée et sévère, CIS/CIN 2 et CIN 3. Le cas échéant présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif (sans autre précision).
- carcinome malpighien.

3-Anomalies des cellules glandulaires :

- Atypies des cellules glandulaires (AGC) : endocervicales, endométriales ou sans autre précision (NOS).
- Atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie : endocervicales ou sans autre précision (NOS).
- adénocarcinome endocervical in situ (AIS).
- adénocarcinome.

4-Autres (liste non limitative) :

cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus.

Préciser si l'examen est automatisé et si la recherche des HPV a été réalisée.

SYSTÈME DE BETHESDA 2001 (abréviations)

- AGC** Atypie des Cellules Glandulaires (Atypical Glandular Cells).
- ASC** Atypie des Cellules Malpighiennes (Atypical Squamous Cells).
- ASC-US** Atypies des Cellules Malpighiennes de Signification Indéterminée (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance).
- ASC-H** Atypie des Cellules Malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de Haut grade (Atypical Squamous Cell can not Exclu de HSIL).
- CIN 1** Néoplasie Intra-épithéliale Cervicale de grade 1 (Cervical Intra-epithelial Neoplasia).
- CIN 2 ou 3** Néoplasie Intra-épithéliale Cervicale de grade 2 ou 3 (Cervical Intra-epithelial Neoplasia).
- CIS** Carcinome in Situ.
- HSIL** Lésion malpighienne Intra-épithéliale de Haut grade (High Grade Squamous Intra-epithelial Lesion).
- LSIL** Lésion malpighienne Intra-épithéliale de Bas grade (Low Grade Squamous Intra-epithelial Lesion).
- NIL/M** Absence de Lésion Intra-épithéliale ou de Malignité (Negative for Intra-epithelial Lesion or Malignancy).
- NOS** sans autre précision (Not Otherwise Specified).

BIBLIOGRAPHIE

1- Agosti J.M., Goldie S.J.

Introducing HPV vaccine in developing countries : key challenges and issues.
New England Journal of Medicine 2007, 356 : 1908-1910.

2- Alipio. R.

Essai d'étude épidémiologique des condylomes, dysplasies et carcinome du col utérin par la colpocytologie, l'amplification génétique et la sérologie.
Thèse de médecine. Dakar. 1998 ; 36.

3-AmericanSocietyofCytopathology.

CervicalCytologyPracticeGuidelines.
Acta Cytol. 2001; 45: 201-226.

4- Autier. P, Coibion. M et al.

Transformation zone location and intraepithelial neoplasia of the cervix uteri.
Br J Cancer 1996; 74: 488-90

5- Bandera. EV, Kushi. LH, Moore. D, Gifkins. M.

Association between dietary fibre and endometrial cancer: a dose-response meta-analysis".
American journal of Clinical Nutrition 2007, 86 (6) : 1730-173.

6-Barrière P., Langlois M-L., Mirallié S.

Embryologie de l'appareil génital féminin.
EMC (Elsevia massan SAS), Gynecologie 2007 ; 10-A-08.

7- Bavin. P.J, Gilles. J.A, Hudson. E, Williams. D.

Comparison of cervical cytology and the polymerase chain reaction for HPV16 to identify women with cervical disease in a general population.
J. of Med. Virol., 1992; 37 (1) : 8-12.

8-Bayo .S, Xavier. B, DE Sanjose .S, Munoz. N, Combita .A.

Risk factors of invasive cervical cancer in Mali.
International Journal of Epidemiology 2002; 31:200-209.

9-Belhadef. M oncologue médical au CPMC.

Prise en charge du cancer du col en Algérie, 1ère journée scientifique de la Société Algérienne du Papilloma Virus Humain.
Alger 2010

10- Ben Aissa.R, Bennour.R, Ben Hamida. A, Kammoun. N.

Dépistage du cancer du col de l'utérus par frottis cervical : Expérience du Centre National de Recherche en Santé de la Reproduction. ONFP.
La Tunisie Médicale 2002, 4 : 203-206.

11- Bergeron. C.

La protéine p16 : un marqueur cytologique des néoplasies intra-épithéliales du cancer du col utérin.

Ann. Pathol 2007 ; 27 : 1S43 - 1S44

12- Bernard P.

Les explorations cervico-vaginales.

In Gynec.GENE.Vigot.1977, I : 70-8.

13-Bernard. P et al.

Epidémiologie des infections génitales aiguës.

Syngof 1996 ; 30 :30-34.

14- Bjorge .T, Gunbjorud .A.B, Langmark. F, Skare. G.

Cervical mass screening in Norway-51 0, 000 smears a year

Cancer. Detect. Prev., 1994; 18 (6) : 463-70

15-BLAUSTEIN. A, KOCJAN. G.

Diagnostic cytopathology.

Elsevier health services, 2010 :930-10.

16-Blanc. B.

Dépistage du cancer du col de l'utérus.

Ed Springer 2005, 180 : 56-100.

17-Brisson M., Van de Velde N., De Wals P., Boily M.

Estimating the number needed to vaccinate to prevent diseases and death related to human papillomavirus infection.

Canadian Medical Association Journal 2007, 177 : 464-468.

18- Brown.A, Garber. A.

Cost-effectiveness of 3 methods to enhance the sensitivity of Papanicolaou testing.

Journal of the American Medical Association 1999, 281(4):347-353

19-Brun. L, Riethmuller D.

Prophylactic and Therapeutic vaccination against human papillomavirus.

Journal de Gynécol- Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2007 ; 36 :631-641.

20- Bianchi. S., Troll. GP , Monsonego. J.

Papillomavirus : agents infectieux et oncogènes.

Immunoanal Biol Spéc Elsevier, Paris. 1996, 11 : 104-114.

21- Bolick. DR.

Comparaison of the false negative fraction in autocytepreps,thinprep pap test and conventional pap smears.

Acta Cytol. 2001; 45: 832.

22-Boot H.J., Wallenburg I., De Melker H.E., Mangen M.M., et al.

Assessing the introduction of universal human papillomavirus vaccination for preadolescent girls in The Netherlands.

Vaccine 2007, 25 : 6245-6256.

23-Bosch FX, Rohan T, Schneider A, et al.

Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona VPH 2000 international papillomavirus

conference. Journal of Clinical Pathology 2001, 54(3): 163-75.

24-Boulanger. J.C, Gondry J.

La colposcopie.

EMC gynécologie 60-B-10, Ed Scientifiques et médicales Elsevier SAS 1997.

25- Boulanger. J-C, Sevestre. H, Bauville. E, Ghighi .C.

Epidémiologie de l'infection à HPV.

Gyn Obst Fert, 2004 ; 32 : 218-223

26-55-Bousargein. L, Touzé A, Sizaret. PY, Coursaget. P.

Human papillomavirus types 16, 31 and 58 use different endocytosis pathways to enter cells.

J Virology 2003, 77 : 3846-50.

27-Butle.r D, Colins. C, Mabruk. M et al.

Deletion of the FHIT gene in neoplastic and invasive cervical lesions is related to high-risk HPV infection but is independent of histopathological features.

J. Pathol. 2000,192 : 502-510.

28- Carlos. D., Golijow. E, RUBEN. M.

Chlamydia trachomatis and humain papillomavirus in cervical disease in argentine women.

Gynecol. Oncol. 2005, 96 : 181-86.

29-Carpenter. AB, Davey. DD.

ThinPrep Pap Test: Performance and biopsy follow-up in a university hospital.
Cancer Cytopathology 1999; 87: 105-112.

30-Castellsague. X, Bosch. FX, Munoz. N.

Environmental co-factors in HPV carcinogenesis.

Virus Research 2002, 89 (2): 191-199.

31-Castllsagué. X, Munoz. N et al.

Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives and tobacco smoking.

JNCI monographs 2003, 31 : 20-28.

32- Chaouki. N, Bosch. FX, Munoz. N et al.

The viral origin of cervical cancer in Rabat, Morocco.

Int J Cancer 1998; 75: 546-54.

33- Chabaud. M, LE Cann .P, Mayelo. V, Lebouilleux. D.

Detection by PCR of Human Papillomavirus genotypes in cervical lesions of senegalese women.

Jour. Of Med. Virol 1996; 49 (4): 259-63.

34-Cibas. E, Ducaton. B.

Cytology : diagnostic principles and clinical correlates.

Elsevier Health sciences, 2009 :537-68.

35-Claeys. P, H. De Vuyst. C, Gonzalez. A, Garcia. R.E, Bello . M.

Temmerman. Performance of the acetic acid test used in field conditions as a screening test for cervical cancer.

Tropical Medecins and International 2003 ; 704-709.

36- Clavell. C.

Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions : A study of 7932 women.

British Journal of Cancer 2001, 89, (12) : 1616-1623.

37- Cole. M, Michael. R. Milam. MD., Scott. MS.

Inadequate screening in patients evaluated by nongynecologists for cervical cancer: a case control analysis.

American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2008; 198 :48- 50

38-Combita .AL, Touzé. A, Bousarghin. L et al.

Gene transfer using human papillomavirus pseudovirions varies according to virus genotype and requires cell surface heparan sulfate.

FEMS Microbiol Lett 2009, 204 :183-8.

39- Cronje .H .S, Trunpelmann. R, Divall.PDJ, Scott .LL.

Gynecology & obstetrics 2000; 69:249-253.

40-COSTE.J et COLL

Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening.

BrMedJ2003;326:733-6

41- Cox. J. T.

Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance », American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1995, 172 (3) : 946-954.

42-Curado. MP, Edwards. B, Shin. HR, Storm. H, Ferlay. J, Heanue. M et al.

Cancer Incidence in Five Continents.
IARC Scientific publications Lyon 2007 (9), 160.

43-Cuzick. J, Sasieni. P, Davies. P et al.

A systematic review of the role of human papillomavirus (VPH) testing within a cervical screening programme: summary and conclusions.
British Journal of Cancer 2000 ; 83(5):561-565.

44-Cuzick. J.

Human papillomavirus in cervical screening.
World Congress of Gynecology and Obstetrics, Washington, D.C., 2000.

45-Dagnelie. P.

statistique théorique et appliquée.
Edition université de BOECK et LARCIER 2007, 547.

46- Dalstein. V, Riethmuller. D, Sautière. J.L et al.

Detection of cervical precancer and cancer in a hospital population; benefits of testing for human papillomavirus.
European Journal of Cancer 2004, 40 : 1225-1232.

47- Dang. C, Koehler. A, Forschner. T.

E6/E7 expression of human papillomavirus types in cutaneous squamous cell dysplasia and carcinoma in immuno suppressed organ transplant recipients.
Br J. Dermatol 2006, 155 : 129-36.

48- Dario. B, Fayt. I.

Intérêt de la recherche des séquences virales HPV dans le dépistage du cancer du col utérin.
Ann Pathol 2006 ; 26 : 389 – 96

49- David. BT, Qin. Q et al.

Human papillomaviruses and cervical cancer in Bangkok. II. Risk factors for in situ and invasive squamous cell cervical carcinoma.
Am J Epidemiol 2001; 153: 732-9.

50- De Brux. J.

Collection d'histopathologie gynécologique.
Masson, Paris 1982 ; 534.

51-Depree. WB, Suprun. HS, Beckwith. DG, Shane. JJ, Lucente. V

The promise and risk of a new technology: The Lenigh Valley Hospital's experience with liquid-based cervical cytology.
Cancer Cytopathology 1998; 84: 202-207.

52-Descamps. P, Baldauf. J, Bonnier. P.

Dépistage des cancers gynécologiques et mammaires.
Ed. Masson 2004,160.

53- Diakomanolis. E.

Treatment of precancerous lesions of the cervix in young women.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999; 55: 26-7.

54- Dibonito.L, Folconieri.G, Tomasic.G, Collautti.I, Bonifacio.D.

Cervical cytopathology : an evaluation of its accuracy based on cytohistologic comparison.
Cancer 1993 ; 7: 3002-3006.

55- Dillner .J.

Cervical cancer screening in Sweden.
Eur. J. Cancer; 2000; 36 : 2255-2259.

56-Duerr. A, Kieke. B, Warren. D et al.

For the HER Study Group. Human papillomavirus associated cervical cytologic abnormalities among women with or at risk of infection with human immunodeficiency virus.
Am. J. Obstet. Gynecol. 2001, 184 : 584-590.

57-Duggan. MA, McGregor. SE, Stuart. GC et al.

The natural history of CIN I Lesions.
Eur JGynaecol Oncol 1998, 19 :338-344.

58-Duport. N, Haguenoer .K, Rosemary. A-P, Bloch. J.

Dépistage organisé du col de l'utérus : évaluation épidémiologique, 2007 ; 32-11.

59-Dupree.WB,Suprun.HZ,Beckwith.DG,Shane.JJ.

The promise and risk of a new technology. The Lehigh Valley Hospital's experience with liquid-based cervical cytology.
Cancer Cytopathology 1998; 84: 202-207.

60-Dzuba. IG, Diaz. EY, Allen. B et al.

The acceptability of self-collected samples for HPV testing vs. the Pap test as alternatives in cervical cancer screening.
Journal of Women's Health and Genderbased Medicine2002, 11:265-275

61- Exbryat. C., Garnier. A., Bolla. M., Winckel. P., Salicru. B.

Dépistage du cancer du col. Expérience de l'Isère.
Bull. Cancer, 1996, 83 : 641-648.

62-Fauquet. C, Broker. TR et al.

Classification of papillomavirus
Virology 2004 ; 324 :17-27.

63-Fernandez. H.

Traité de gynécologie.
Coll. Medecine-science, Flammarion, Paris 2005 ; 256.

64-Ferrand. J, Marsan. C.

Pré-lecture (screening) des FCV : définition et méthodes.
Revue française des laboratoires 1999 ; 318 : 53-58.

65- Ferenczy .A, Choukroun .D .

Loop electrosurgical excision procedure for squamous intraepithelial lesions of the cervix : advantages and potential pitfalls.
Obstetrics and Gynecology 1996, 87 (3) : 332-337.

66-1 Fischer. N, Markowska. J, Warchot. JB.

Chlamydia trachomatis infection in women with CIN and invasive uterine cervix cancer. Significance of hormonal status.
Eur j Gynaecol oncol : 2002,23 (6) : 511-3.

67-Flores. ER, Lambert. PF.

Evidence for a switch in the mode of human papillomavirus type 16 DNA replication during the viral life cycle.
J Virology 1997, 71 :7167-79.

68- Fossat. C.

Les autres facteurs du cancers du col.
Medscape Women Health. Mars 2004.

69-Frega. A, Stentella. P, Villani. C et al.

Correlation between cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus male infections : a longitudinal study.
Eur J Gyneacol Oncol 1999 ; 20 :228-230.

70-Friederich. L.

Places de la colposcopie et du test HPV.
CH de Versailles 2009 ; 45-22.

71- Frisch .M, Biggar. R, Goedert. J.

Human papillomavirus associated cancers in patients with human immunodeficiency virus, infection and acquired immunodeficiency syndrome.

J . Nat Cancer Inst 2000, 92 :1500-10.

72-Girolou. T, Florin. L, Schafer. F et al

Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate.

J Virology 2001, 75 :1565-70.

73-Giraud. JR, Rotten. D, Bremond. A, Poulain. P.

Néoplasies intraépithéliales du col utérin.

Gynécologie 4ème édition, Masson, 2002 : 78-86.

74-Gissmann. L, Hausen. HZ.

Human papilloma virus DNA : physical mapping and genetic heterogeneity.

Proc Natl Acad Sci USA 1976, 73 :1310-3.

75-Gompel. C., Koss. L-G.

Cytologie gynecologique et ses bases anatomo-cliniques.

Ed Pradel 1996 ; 190-115.

76-Goldhaber-Fiebert. J.D, Stout N.K, Salomon J.A, Kuntz K.M.

Effectiveness of Cervical Cancer Screening With Human Papillomavirus DNA Testing and HPV-16,18 Vaccination.

Journal of the National Cancer Institute 2008, 100 : 308-320.

77-Greenlee. RT, Hill-Harmon .MB, Murray. T, Thun .M.

Cancer statistics.

CA Cancer J Clin. 2001 Jan-Feb ; 51(1) : 15-36.

78- Guerbaoui. M.

Histoire naturelle des cancers.

Gynécologie Anapath, 2002 : 123-132.

79- Harper. DM, Franco. EL, Wheeler. CM et al.

Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18 : follow up from a randomised control trial.

Lancet 2006, 367 : 1247-55.

80- Herrero. R., Munzo. M.

Human papilloma virus and cancer.

Cancer, Surv, 1999, 33 : 75-98.

81- Hustin J., Van Den Eyden JP.

Cytologic evaluation of the effect of various estrogens given in post menopause.
Acta Cytol 1977 ; 21 :225-228.

82-Ho GY, Bierman. R, Berdsley .L et al.

Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women .
N Engl J Med 1998, 338 :423-8.

83- Ho Gy, Burck. RD, Klein. S, Kadish. AS, Chang. CJ.

Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia.
J Natl Cancer Inst 1995 ; 87 : 1365-71.

84-Howard.M, Sellors.J.

Cervical intraepithelial neoplasia in women presenting with external genital warts.
Canadian Medical Association Journal, 2002, 166 (5) : 598-599.

85-148- Hoxley. P.

Role of the human Papillomavirus in human cancer.
Cancer Res. 1991, 51 (suppl), 5019-5022.

86- IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes.

Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies.
British Medical Journal 1996, 293 : 659-64.

87- IARC Handbooks of cancer prevention

cervix cancer screening.
Lyon, France, IARC Press 2005 : 10-13.

88- Jacquard. A, Denis. F, Prétet .J, Aubin. F, Pradat. P, Riethmuller D.

Distribution des génotypes de papillomavirus humain (HPV) dans les lésions génitales en France : études EDITH.
Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2009, 29 : 313-317.

89- John Libbey Eurotext.

Place de la vaccination contre les papillomavirus humains en France
Ouvrage collectif, Montrouge, 2006 ; 23 :14-3.

90-Junqueira .L., Carneiro. J ; Maillet. M.

Précis d'histologie.
9^{ème} Ed Piccin 2001 ; 425-24.

91-Joyce. JG, Tung. JS, Przysiecki .CT et al.

The L1 major capsid protein of human papillomavirus type 11 recombinant virus-like particles interacts with heparin and cell-surface glycosaminoglycans on human keratinocytes.

J Biol Chem 1999, 274 : 5810-22.

92- Kameni. D.A.

L'apport de la cytologie exfoliative dans le contrôle des cancers du col de l'utérus au CHU de Dakar de 1981 -1995. Bilan et perspectives.

Th. Méd. Dakar. 1997 ; 44.

93-Kamate. B.

Evaluation du dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par la méthode d'inspection visuelle à l'acide acétique (VIA) et au lugol (VIL) au Mali.

Mémoire DEA : 2003-2004.

94-Kegoum.B.N, Belly Priso. A, Mbakop.E, Gwetbell.M.

Lésions précancéreuses du col utérin chez la femme camerounaise. Aspects cytologiques et épidémiologiques de 946 cas.

Gynécol obstét Fertil 2001 ; 29 : 15-20.

95- Koffi. B, Serdouma .E, Sepou .A, Kaimba .CH.

Frottis cervicaux de dépistage à Bangui. Résultat de trois années d'étude.

Med d'Afrique noire 2004 ; 5(1) :23-26.

96-Konate. S.

Dépistage du cancer du col de l'utérus au centre de santé de référence de la commune V du district de Bamako.

Thèse Med Bamako 2006.

97-Kyrgiou.M, Koliopoulos.G, Martin-Hirsch.P.

Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions : systematic review and meta-analysis.

Lancet 2001 3674 : 89-98.

98-Lankoande.B, Sakande.A, Ouedrago.A.

Le cancer du col utérin dans le service de gynéco-obstétrique du CHN de Yalgado De Burkina Faso 2000

99- Lansac. J, Lecomte. P.

Gynécologie pour le praticien.

4eme édition Paris 1994 ; 560

100-Lansac. J., Loconte. P.

Les dysplasies du col. Collection pour le praticien.

Gynécologie, 5ème ed Masson 2000 :78-90.

101-Lawson. J.S, Glenn. W.K, HENG. B, YE. Y, TRAN. B

Koilocytes indicate a role for human papilloma virus in breast cancer.
British Journal of Cancer 2009, 101 : 1351-1356.

102-Lee .KR, Ashfaq .R, Bridsong .GG et al.

Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thinlayersystem for cervicalcancer screening.
Obstet and gynecol 1997, 90: 278-84.

103-Lépori. LR.

Miniatlas de gynécologie.
2^{ème} Ed Clynà 2007 ; 208-48.

104-Letman. CW, Botchan. MR.

Segregation of viral plamids depends on tethering to chrmosomes and is regulated by phosphorylation.
Proc Natl Acad Sci USA 1998, 95 :4338-43.

105- Linos. A., Riza. E.

Comparisons of cervical cancer screening programmes in the European Union.
Eur. J. cancer, 2000,36 : 2260-2265.

106-Lombard. I, Vincent-Salomon. A, Validire. P, et al.

Human papillomavirus genotype as a major determinant of the course of cervical cancer.
Journal of Clinical Oncology 1998, 16: 2613-2619.

107-Maillet M., Chiarasini D., Labba S.

Cytologie gynécologique normale et pathologique.
Ed Piccin 1991 ; 41-97.

108- Marsan. C, Jacquemier.J, Sabatier.P, Seradour.B.

Enquête épidémiologique sur les lésions virales et CIN du col utérin
Etude multicentrique rétrospective dans des centres publiques et privé
Arch Anat Cytol Pathol 1990; 38 : 215-225

109-Massad.LS, Collins.YC, Meyer.PM.

Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda System.
Gynecol Oncol, 2001; 82 : 516-522

110- Marino. JF, Fremont-Smith. M

Direct-to-Vial Experience with AutoCyte PREP in a Small New England Regional Cytology Practice.
J Reprod Med. 2001; 46: 353-358.

111-Mandic. A, Vujkov. T.

Human papillomavirus vaccine as a new way of preventing cervical cancer : a dream or the future.

Ann Oncol. 2004 :197.

112- Mantovani. F., Massimi. P, Banks. L.

The human papillomavirus E6 protein an its contribution to malignant progression.

Oncogene, 2001, 20 : 7874-7887.

113-Marchetta. J, Descamps. P.

La colposcopie technique et diagnostics.

Ed Masson 2008 : 248-69.

114-Megevand.E, Denny.L, Dehaeck.K, Soeters.R, Bloch.B.

Acetic Acid Visualisation of the cervix : an Alternative to Cytologic Screening.

Obstet Gynecol 1996; 88 (3) : 383-386.

115-Monsonego. J

Traité des infections et pathologies génitales à papillomavirus.

Ed Springer, 2007 ; 450 :103-24.

116-Monsonego. J.

Infections à papillomavirus.

Ed Springer 2006, 245 : 69-7.

117- Moreno. V, Bosch. FX, Munoz. N et al.

Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study.

Lancet 2002; 359: 1085-192

118- Morin.C.

Managing atypical squamous cells of undetermined significance in Papanicolaou smears .

Journal of Reproductive Medicine, 2001, 46 (9) : 799-805.

119- Mouglin. C., Dalstein. V., Pretet. JL., Gay. C., Schaal. JP.

Epidemiology of cervical papilloma virus infections.

Recent knowledge. Presse med. 2001, 30(2): 1017-23.

120-Mouglin. C., Bernard. B., Lab.M.

Biologie des infections à papillomavirus: I. Caractéristiques générales.

Ann Biol Clin 1997 ; 55 : 555-63.

121-Mrani et coll.

Typage PVH et dépistage du cancer du col de l'utérus, résultats d'une étude critique marocaine.

Maroc médical 2002 ; (24), 06 : 206-211

122-Millogo. F.T, Akotinka .M, Lankoande. J.

Dépistage du cancer du col utérin dans un district sanitaire (Burkina Faso) par biopsie après application de l'acide acétique et du lugol.

Bulletin de pathologie exotique 2004 ; 97 : 135-138.

123- Michael .M.

Virus herpès simplex type 2 (HSV-2) et cancer du col uterin: hybridation in situ et études séroépidémiologiques.

Université de Montréal, 1999 : 89- 116.

124-Miller. AB.

Les programmes de dépistage du cancer du col utérin dans le cadre de la politique nationale de lutte anti-cancéreuse.

Guide de gestionnaire Ed OMS, Année 1993, WP480MIL18330 : 2-14.

125- Munoz .N, Bosch. FX, Herrero .R, Shah .KV et al.

Epidemiologic classification oh human papillomavirus types associated with cervical cancer.

N. Engl. J. Med 2003, 348 (6): 518-27.

126-Munoz. N. Castellsagué. X., De González. A.B., et Gissmann. L.

HPV in the etiology of human cancer. Vaccine 2006, 24 (3) : 1-10.

127-Munoz .N, Franceschi .S, Bosetti. C et al.

Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric casecontrol study.

Lancet 2002; 359: 1093-101.

128-Munoz. N.

Human papillomavirus and cancer : the epidemiological évidence.

J Clon Virol 2000 ; 19: 1-5

129- Munger. K.

Oncoproteines virales E6 et E7 papillomavirus humains : biologie et pathologie tumorale.

EM Inter, TEC et DOC Lavoisier 2003, 57.

130- Nanda.K.

Accuracy of the papnicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities : A systematic review.

Annals of Internal Medicine, 2000, 132 (10) : 810-819.

131-Nette.r F-H., Kamina. P.

Atlas d'anatomie humaine.

4^{ème} Ed Masson 2007 : 548-10.

132- Norstrom. A., Radberg. T.

Problèmes de dépistage de cancer du col utérin.

EMC Gynécologie, 2005 : 605-A-20.

133- OMS.

Chapitre4: dépistage du cancer du col de l'utérus. La lutte contre le cancer du col de l'utérus : guide des pratiques essentielles.

Organisation mondiale de la santé 2007.

134- Ouedraogo. A, Lakoande.J, Sakande.B, Ouedrago. C.M.R.

Le cancer du col utérin dans le service de gynécologie – obstétrique du centre hospitalier national Yalgado-Ouedraogo de Ouagadougou.

Med. Afr. Noire 1998 ; 7 : 442-445.

135- Parazzini. F, La Vechia .C, Negri. E.

Risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia.

Journal Cancer 2001 ; 69 : 2276-82

136- Parkin .D, Whelan .S, Ferlay J.

Cancer incidence in five continents.

IARC PRESS, 2001, 07.

137- Patishman. N, Brinton. LA.

Nutrition and cervical neoplasia.

Cancer causes control, 1996, 7 : 113-26.

138-Pellesto.r F.

Polycopié histologie de l'appareil génital féminin.

Ed Lipcon-RM 2009 : 45-20.

139-Petry.K. U.

Human papillomavirus testing in primary screening for cervical cancer of human immunodeficiency virus-infected women, 1990-1998.

Gynaecologic Oncology,1999, 75 (3) : 427-431.

140- Petry.K, et al.

Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8,466 patients.

British Journal of Cancer, 2003 ; 88:1570-1577.

141-Poirier J., Catala M., Poirier

I.

Les appareils

génitaux- Leçons d'embryologie humaine.
Coll sciences fondamentales. 4^{ème} Ed Malloine. 2005 : 236-47.

142-Rabineau. D.

Précis d'embryologie humaine.
Ed Ellipses 1997 :109-10.

143- Ranco. EL., Rohan. TE., Villa. LL.

Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer.
J Natl Cancer Inst 1999 ; 91 : 506-11.

144- Ramoz. N, Rueda. L.A, Bouadjar. B, Favre. M.

susceptibility locus for epidermodysplasia verruciformis, an abnormal predisposition to infection with the oncogenic human papillomavirus type 5, maps to chromosome 17qter in a region containing a psoriasis locus.
Journal of Investigative Dermatology,1999 :102-85.

145- Ratnam. S, Franco .E. L.

Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors.
Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention 2000,(9) : 945-951.

146- Ravolamanana. R .

Apports et limites de la cytologie dans le diagnostic des lésions cervico-vaginales au Centre Hospitalier Universitaire de Mahajanga :
à propos de 465 cas
Arch Inst Pasteur Madagascar 1999; 65 : 120-123

147-Rebello.G.

Human papillomavirus testing and the management of women with mildly abnormal cervical smears: An observational study.
British Medical Journal, 2001 , 322 (7291) : 893-894.

148-Ries. LAG, Melber.t D, Krapcho. M, Mariotto. A, Miller .BA, Feuer. EJ, et al.

SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute.
Bethesda 2007 :145-25.

149-Reinstein. E, Scheffner .M, Oren. M.

Degradation of the E7 human papillomasvirus oncoprotein by the ubiquitin-proteasome system.
Oncogene, 2000, 19 : 5944- 5950.

150- Riethmuller. D., Schaal. J.P.

Épidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain.
Gynécologie, Obstétrique & Fertilité 2002, 30 : 139-146.

151- Riemul .Z, , Mouglin .C.

Epidémiologie et histoire naturelle de l'infection génitale à papillomavirus humain.
Gyn Obst Fert, 2002 ; 30 : 139-146

152-Richard. R, Gibily. A.

Dépistage et prévention individualisés organisés, documents de recherche en médecine générale. 2005 ;(60) ; 61: 10 – 13.

153- Rolon.P. A., Smith. J. S, Munoz. N, Klug. S. J, Herrero. R.

Human papillomavirus infection and invasive cervical cancer in Paraguay.
International Journal of cancer 2000 ; 85(4) : 486 – 491

154-Rouvière. H.

Anatomie humaine.

Masson, 13^{ème} Ed (3).1991-1992.

155-Salder. T.W, Langman.

Appareil uro génital- Embryologie humaine.

Ed Masson 2007 ; 11 : 318-60.

156-Sasieni.P, Adams. J, & Cuzick.J.

Benefit of cervical screening at different ages: evidence from the UK audit of screening histories.

Brit J Cancer 2003: 88-93.

157-104- Sankaranarayanan .R, Nene. BM , Dinshaw .K.

Early detection of cervical cancer with visua inspection method: A Summary Of completed and on-going studies in India.

Salud publica de mexico; 2003; 8(8): 704-709.

158-Sawaya. G. F.

Current approaches to cervical-cancer screening.

New England Journal of Medicine,2001, 344 (21) : 1603-1607.

159- Sankarayanan. R, Budukh. A.

Effective screenings programmes for cervical cancer in low-and middle-income developing countries.

Bull. World health Org., 2001, 79 : 954-962.

160- Sawaya .GF, Mc Connelle. KJ, Kulasingam .SL et al.

Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical cancer screenings.

N Engl J. Med, 2003,349: 1501-9.

161-Sapy. A., Poka. A, Szarka. B., Konya. B.

Age-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in a Hungarian female population with positive cytology.

Euro Jour Obste Gyneco Reproduc Biology, 2008, 138 : 194–198.

162-Sellorset .J-W, Sankaranarayama. R.

Colposcopie et traitement des néoplasies cervicales intraépithéliales , World Health Organisation, International Agency for Research on Cancer (IARC) 2004 : 142-41.

163-Sedallian. A, Antoniotti. G.

Les germes responsables des vaginoses bactériennes.

Ed. Elsevier Masson, 1995 ; 25 :791-795.

164-Segondy. M.

Infections virales sexuellement transmissibles.

Ed. Masson, 2003 :206-45.

165-Sellors. J, Lorincz. A, Mahony. J, et al.

Comparison of self-collected vaginal, vulvar and urine samples with physician-collected samples for human papillomavirus testing to detect high-grade squamous intraepithelial lesions.

canadian Medical Association Journal 2000,163(5):513-51.

166- Sethi. S, Muller. M, Schneider. A et al.

Serologic response to the E4, E6 and E7 proteins of human papillomavirus type 16 in pregnant women.

Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 360-4.

167-Schiffman. M, Herrero. R, HildsheimL.A, et al.

HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica.

Journal of the American Medical Association, 2000, 283 (1):87-93.

168-Slack. J.

Développement des organes mésodermiques- En bref...Biologie du développement.

Ed de Boeck, 1^{ère} Ed Anglaise 2004 : 264-67.

169-Sicard. A.

Histoire : Introduction en France des frottis cervicaux-vaginaux.

Histoire des sciences médicales 1997 ; 31 :3-4.

170-Sharplas. J, Margaret. R., Mc Credie. P.

Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study.
Lancet Oncol ; 2008; 9: 425–34.

171- Shaw.P. A.

The history of cervical screening. I : The Pap test.
Journal SOGC, 2000, 110-114.

172-Sherman. M. E.

Toward objective quality assurance in cervical cytopathology.
Correlation of cytopathologic diagnoses with detection of high-risk human papillomavirus types.
Canadian Medical Association Journal,2000, 163 (5) : 503-508

173-Shairi. M, Radhouene .F, Rihda. B.

Recours au dépistage du cancer du col utérin chez les femmes résident dans deux régions du Nord de la Tunisie.
Tunisie medicale. 2003; 81(9) : 721 – 730

174-Sherris J, Wittet S, Kleine A, et al.

Evidence-Based, Alternative Cervical Cancer Screening Approaches in Low-Resource Settings.
International Perspectives on Sexual and Reproductive Health. 2009;35(3) :147-152.

175-Sissoko.S.

Les lésions dysplasiques du col de l'utérus dans quatre centres de santé de Bamako.
Thèse Med Bamako 2005 ;145 :82.

176-Smith. JS, Herrero. R et al.

Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer.
J. Natl .Cancer.Inst. 2002, 94 :1604-1613.

177-Smith. JS, Green .J et al.

Cervical cancer and use of hormonal contraceptives : a systematic review.
Lancet 2003, 361 : 1159-1167.

178- Smith. JS., Herrero. R., Bosetti. C., Munoz. N., Bosch. FX. et al.

Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer.
J Nat cancer 2002, 94 (21); 1604-13.

179-SOBEL. JD, et al.

Vulvovaginal candidiasis, epidomologic diagnostic, and therapeutic consideration.
Am J.Obstet.Gynecol 1998 ; 178 : 203-211.

180-Stubenrauch. F, Hummel. M, Sobrinho. JP et al.

The E8E2C protein, a negative regulator of viral transcription and replication, is required for extrachromosomal maintenance of human papillomavirus type 31 in keratinocytes.

J Virol 2000, 74 :78-1186.

181-Steinmetz. KA, Potter. JD.

Vegetables, fruit, and cancer. Epidemiology.
Cancer Causes and Control 1991, 2 :325-943.

182- Stoler.MH, Schiffman.M.

Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the Ascus– LSIL.

Triage Study. JAMA 2001; 285: 1500-1505.

183- Szarewski. A, Cuzick. J.

Smoking and cervical neoplasia: a review of the evidence.
Journal of Epidemiological Biostatistics 1998, 3: 229–256.

184-TAMBORINI. A.

800 questions en gynécologie.

Ed. Marabout 2010, 145-36.

185-Tebu. PM, Sandjong .J, Nkele. N, Fokoua .S, Achou. P.

Lésions précancéreuses du col utérin en zone rurale: étude transversale.
Médecine d'Afrique noire 2005-52

186- Thiry. L., Vokaer. R., Deteremmerie. O., Shopper. N., Bollen. A.

Le tabagisme augmente le risque du cancer du col.

THS 2001 : 3 - 11.

187-Thomas. MC, Chiang .CM.

E6 oncoprotein represses p53-dependent gene activation via inhibition of protein acetylation independently of inducing p53 degradation.

Mol Cell 2005, 17 :251-64.

188-VASSILAKOS. P, GRIFFIN.S.

Cytorich liquid-based cervical cytologic test : screening results in a routine cytopathology service.

Acta Cytol 2001, 42(1) : 198-202.

189-Vassilakos.P,Saurel.J,Rondez.R

Direct-to-vial use of the Autocyte PREP liquid-based preparation for cervical-vaginal specimens in three European laboratories.

Acta Cytol 1998; 43: 65-68.

190-Vassilakos.P, Griffin.S, Megevand.E, Campana.A

Cytorich liquid-based cervical cytologic test: Screening in a routine cytopathology service.

Acta Cytol 1998; 42: 198-202.

191-Vergne. L., Jourdain. JM., Lansac. J., Lecompte. P.

Dépistage du cancer du col utérin.

Gynécol. Prat. 2000, 83-96.

192-Villa. LL, Costa. RL, Petta. CA et al.

Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women : a randomised double –blind placebo controlled multicentre phase II efficacy trial.

Lancet Oncol 2005, 6 :271-8.

193-Vigier . B.,Marge. S.

Développement et différenciation sexuelle de l'appareil génital- Reproduction chez les mammifères et l'homme.

Ed Thibault Lavasseur 2001 ; 234-55.

194-Viguevallent. C.

Mycose vaginale : le point de vue mycologique, gynécologie internationale.

Numéro hors série 2000 : 6-9.

195-Walboomers J.M, Jacobs M.V.

Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide.

The Journal of Pathology 2000, 189 : 12-19.

196-Weintraub.J,Morabia.A

Efficacy of a liquid-based Thin Layer method for cervical cancer screening in a population with a low incidence of cervical cancer.

Diagnostic Cytopathology. 2000; 22: 52-59.

197-Weintraub. J.

Apport du test HPV dans la pratique clinique en 2006.

Cytopathologie gynécologique : cytopathologie cervico-utérine

Bulletin division française de l'AIP 2006 ; 43 :121-123.

198-Wentzensen. N, Bergern. C, Cas. F.

Triage of women with ASC-US and LSIL cytology using qualitative assessment of p16 positive cells to identify patients with high grade cervical intra epithelial neoplasia. Cancer 2007 ; 11 : 58-66.

199-World Health organisation.

La lutte contre le cancer du col de l'utérus : guide pratiques essentielles. 2007 : 287-10.

200-Zhang. B, Chen. W, Roman. A.

The E7 proteins of low-and high-risk human papillomaviruses share the ability to target the pRB family member p130 for degradation. Proc Natl Acad Sci USA 2006, 103 :437-42.

201- Zur Hausen.

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

RESUME :

Le cancer du col de l'utérus représente un problème majeur de santé publique en Algérie, cependant il n'existe aucun programme de dépistage organisé.

Nous rapportons dans ce travail une étude rétrospective pour évaluer l'intérêt du frottis cervico-vaginal dans le dépistage des lésions HPV à travers l'expérience du laboratoire d'Histologie-Cytologie du CHU de Constantine durant une période de trois ans allant de 2009 à 2011 portant essentiellement sur la willaya de Constantine et les willayas voisines.

Le rôle de l'HPV, dans la genèse du cancer du col est incontestable. Le faible nombre de cancers du col utérin qui a été trouvé est trompeur.

Le cancer du col utérin reste le deuxième cancer de la femme en Algérie tant du point de vue morbidité que sur le plan mortalité. Une politique de surveillance systématique des affections génitales (frottis cervico-vaginal de dépistage) doit être mise en place.

Mots-clés : Frottis cervico-vaginal- Dépistage - HPV - Cancer du col utérin.

ABSTRACT :

The cancer of cervix represents a real problem of public health in Algeria. However, there has been any organized screening.

We report in this work a retrospective study to evaluate the interest of the cervicovaginal smear test in the screening of the HPV dysplasia through the experiment of the laboratory of Histology-cytology of the CHU of constantine during one tree years period going from 2009 to 2011 bearing on the town of Constantine and its areas.

The role of viruses human papillomavirus, in the development of cervix neoplasms is proved. the low number of cervix neoplasms we founded is misleading. Cervix neoplasms are the second female cancers in Algeria. A systematic surveillance of all female genitalia diseases must be programed.

Key-words : Cervix and vaginal smears –the screening- HPV- Cervix neoplasms

Dépistage des lésions HPV pour prévenir le cancer du col de l'utérus à propos de 1000 cas